

Carla Sofia Teixeira Guerra

**Paracetamol: Aspetos farmacológicos e toxicológicos e evolução do consumo em
Portugal Continental entre 2000 e 2012**

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2015

Carla Sofia Teixeira Guerra

**Paracetamol: Aspetos farmacológicos e toxicológicos e evolução do consumo em
Portugal Continental entre 2000 e 2012**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2015

Carla Sofia Teixeira Guerra

**Paracetamol: Aspetos farmacológicos e toxicológicos e evolução do consumo em
Portugal Continental entre 2000 e 2012**

Trabalho original realizado por:

Projeto de Pós Graduação apresentado à Universidade Fernando
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre
em Ciências Farmacêuticas.

Orientador:

Professora Doutora Márcia Carvalho

Resumo

O tratamento é o fármaco de primeira linha no tratamento farmacológico da dor ligeira a moderada e na pirexia, tanto em crianças como em adultos, devido à sua eficácia e segurança. Porém, o fácil acesso e o desconhecimento por parte da população sobre os seus efeitos nocivos, aliado ao facto de ser um medicamento não sujeito a receita médica, tornam-no suscetível a um consumo inadequado, com risco de sobredosagem, que pode ocasionar toxicidade (principalmente hepática mas também renal) grave e potencialmente fatal se não for prontamente reconhecida e tratada. Neste trabalho é feita uma revisão bibliográfica sobre o grupo terapêutico dos analgésicos e antipiréticos, sendo dada particular ênfase ao paracetamol por ser o analgésico e antipirético mais amplamente usado e frequentemente envolvido em intoxicações por fármacos, principalmente na faixa pediátrica. Serão aqui abordados vários aspetos relevantes da sua toxicidade em contexto clínico, designadamente as concentrações terapêuticas e tóxicas, os efeitos tóxicos e principais mecanismos bioquímicos subjacentes, as manifestações clínicas características e o tratamento das intoxicações. Outro objetivo deste trabalho foi o de avaliar a evolução no consumo de analgésicos e antipiréticos na população portuguesa no período de 2000 a 2012, recorrendo-se aos dados fornecidos pelo INFARMED-Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., relativos ao número de embalagens dispensadas sob prescrição médica em farmácias comunitárias de Portugal Continental a utentes do Serviço Nacional de Saúde. Pretende-se com este estudo revelar quais as substâncias ativas mais dispensadas dentro deste grupo farmacoterapêutico e a evolução temporal no consumo destas no nosso país.

Abstract

Due to its effectiveness and safety, paracetamol is a first line drug used for the treatment of mild to moderate pain and pyrexia in adults and children. Notwithstanding, the easy access to paracetamol, the lack of awareness of its adverse effects and the fact that it can be bought without a prescription contribute to an inadequate consumption which, in turn, can lead to serious and potentially fatal liver and kidney toxicity, if not immediately recognized and treat. The present work reviews the therapeutic group of analgesics and antipyretics, giving particular emphasis to acetaminophen for being the most widely used analgesic and antipyretic and often involved in poisonings by drugs, particularly in pediatric patients. Several relevant aspects of its toxicity in clinical settings, including therapeutic and toxic concentrations, toxic effects and main underlying biochemical mechanisms, the common clinical features and treatment of intoxications are addressed herein. Another objective of this study was to evaluate the evolution in the consumption of analgesics and antipyretics in the Portuguese population from 2000 to 2012, using data provided by the Portuguese National Authority of Medicines and Health Products, I.P. (INFARMED), on the number of dispensed packages in Portuguese community pharmacies to National Health Service users. The purpose of this study is to reveal those active substances mainly dispensed within this therapeutic group and the evolution in their consumption in our country.

Agradecimentos

O meu primeiro agradecimento é dirigido à Professora Doutora Márcia Carvalho pela sua disponibilidade, compreensão e paciência, por todo o conhecimento que me transmitiu durante a realização deste projeto, pelo seu incentivo e pelo exemplo de excelência que constitui para mim.

À minha família e amigos pelo seu apoio incondicional durante o meu percurso académico, através dos seus conselhos, amizade e confiança, e sobretudo pela paciência que tiveram comigo, que foi verdadeiramente importante nesta última etapa de aprendizagem.

“A todos que me apoiaram, o meu sincero Obrigado...”

Índice

1. Introdução	1
2. Fisiopatologia da dor e febre	2
3. Paracetamol	6
3.1. Introdução	6
3.2. Mecanismo de ação	8
3.3. Farmacocinética	10
3.4. Mecanismo de toxicidade e fatores de susceptibilidade.....	14
3.5. Intoxicação aguda pelo paracetamol	22
3.5.1. Avaliação do risco de toxicidade: interpretação clínica e prognóstico	22
3.5.2. Manifestações clínicas.....	25
3.5.3. Tratamento da intoxicação	26
4. Evolução do consumo de analgésicos e antipiréticos em Portugal	29
4.1. Enquadramento e objetivo do estudo	29
4.2. Metodologia	29
4.2.1. Dados.....	29
4.2.2. Critérios de avaliação	29

4.3. Resultados	30
4.3.1. Evolução anual do consumo de analgésicos e antipiréticos por DCI.....	30
4.3.2. Evolução anual do consumo de medicamentos em associação com paracetamol.....	33
4.3.3. Evolução anual do consumo de analgésicos e antipiréticos por região de saúde	35
5. Discussão	37
6. Conclusão	41
7. Referências bibliográficas	43
8. Anexos	49

Índice de Figuras

Figura 1 – Metabolismo do paracetamol: Vias de destoxificação e bioativação (adaptado de Carvalho, 2015).

Figura 2 – Mecanismo do stresse oxidativo mitocondrial induzido pelo paracetamol (adaptado de Jaeschle *et al.*, 2002).

Figura 3 – Nomograma de Rumack-Matthew (adaptado de Larson, 2007).

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Protocolos terapêuticos referentes à intoxicação pelo paracetamol (adaptado de Carvalho, 2015)

Tabela 2 – Consumo de medicamentos em associação com paracetamol, em número de embalagens, em Portugal Continental, entre 2001 a 2012

Índice de Gráficos

Gráfico 1 – Evolução anual do consumo de analgésicos e antipiréticos em Portugal Continental entre 2000 a 2012

Gráfico 2 – Evolução anual do consumo de analgésicos e antipiréticos, com exceção do paracetamol, em Portugal Continental, entre 2000 a 2012

Gráfico 3 – Evolução anual do consumo de analgésicos e antipiréticos por região de saúde, em Portugal Continental entre 2000 a 2012

Abreviaturas

AINEs	Anti-Inflamatórios Não Esteróides
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
ATC	do inglês <i>Anatomical Therapeutic Chemical Code</i>
CIAV	Centro de Informação Antivenenos
CIMI	Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde
COX	Ciclooxigenase
CYP	Citocromo P450
DCI	Denominação Comum Internacional
DGS	Direção Geral Saúde
ROS	Espécies Reativas de Oxigénio (do inglês <i>Reactive Oxygen Species</i>)
EUA	Estados Unidos da América
FAAH	Hidrolase amida de ácidos gordos (do inglês <i>Fatty Acid Amide Hydrolase</i>)
FDA	do inglês <i>Food and Drug Administration</i>
GSH	Glutationa reduzida
IHA	Insuficiência Hepática Aguda
Infarmed	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
NAPQI	N-acetil-p-aminobenzoquinonaimina
NO	Monóxido de azoto
PG	Prostaglandina
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SULT	Sulfotransferases
TRPV1	Receptor de potencial transitório vanilóide-1 (do inglês <i>transient receptor potential vanilloid-1</i>)
UGT	UDP-glucuronosil-transferases

1. Introdução

O paracetamol é o antipirético e analgésico não opióide mais popular e consumido no mundo, sendo utilizado como fármaco de primeira linha no tratamento sintomático da dor (leve a moderada) e febre. É atualmente o mais seguro antipirético em crianças dado que não se associa à síndrome de Reye. A sua popularidade prende-se essencialmente com o facto de ser eficaz, seguro com janela terapêutica larga, apresentando menos efeitos adversos que outros analgésicos no alívio da dor. No entanto, por ser um medicamento não sujeito a receita médica e de fácil acesso, favorecem a automedicação e contribuem para o seu indevido que pode ocasionar toxicidade grave e potencialmente fatal, se não for tratada rapidamente. Neste contexto, o farmacêutico é quase sempre o único profissional de saúde com quem os utentes contactam aquando da dispensa destes fármacos e tem por isso um papel de destaque na orientação dos utentes para uma automedicação responsável, eficaz e segura, alertando-os para os riscos que o uso inadequado ou abusivo destes medicamentos pode causar.

Os objetivos deste trabalho consistem na melhor compreensão do mecanismo de ação, farmacocinética, toxicidade e manifestações clínicas da intoxicação aguda por paracetamol, dando também orientações quanto às doses terapêuticas recomendadas de forma a possibilitar o uso correto do medicamento, o qual irá proporcionar uma melhoria na qualidade de vida da população. Numa segunda fase deste trabalho pretende-se avaliar o consumo de analgésicos e antipiréticos na população portuguesa no período de 2000 a 2012. Esta análise tem como objetivo revelar quais as substâncias ativas mais dispensadas dentro deste grupo terapêutico e a evolução temporal no consumo destas no nosso país.

Com o intuito de compreender melhor o mecanismo de ação do fármaco objeto de estudo desta dissertação, torna-se útil proceder primeiramente a uma abordagem sucinta da fisiopatologia da dor e febre.

2. Fisiopatologia da dor e febre

Dor

A dor é definida pela *International Association for the Study of Pain* (IASP) como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a lesão tecidual atual ou potencial, ou descrita em função dessa lesão”. A dor não só provoca sofrimento como tem também a capacidade de reduzir a qualidade de vida das pessoas e predispõe o organismo humano a alterações fisiopatológicas que podem culminar em comorbilidades (IASP, 2015; DGS, 2008; Ayad *et al.*, 2011).

De acordo com a Direção Geral de Saúde (DGS), a dor é um dos motivos mais frequentes pelos quais a população portuguesa recorre aos cuidados de saúde. Por essa razão, em 2003, a DGS instituiu a dor como o quinto sinal vital, onde foi-lhe acrescido não só o dever de avaliação e reconhecimento, mas também o direito ao tratamento global, individualizado e eficaz, tornando-se de extrema importância o seu reconhecimento pelos profissionais de saúde (DGS, 2003).

Estudos demonstram que existe uma grande variabilidade na percepção e expressão da dor, face a uma mesma estimulação dolorosa. Esta diversidade é produto das numerosas etiologias de dor, bem como das respostas individuais aos estímulos dolorosos. Assim sendo, a dor pode ser classificada segundo a sua duração temporal e a sua fisiopatologia, existe dor aguda (início súbito e duração previsível) ou crónica (duração prolongada e sem causa aparentemente identificável) e dor de origem nociceptiva (quando a lesão tecidual estimula diretamente os recetores da dor de acordo com o local de origem) ou neuropática (quando a lesão ou disfunção ocorre no sistema nervoso) (Ayad *et al.*, 2011).

Sendo a dor um fenómeno complexo, há que compreender as diferentes etapas do seu mecanismo para melhor entender todo o processo doloroso. Segundo Costanzo (2011) o mecanismo da dor envolve quatro processos: transdução, transmissão, modulação e percepção do estímulo doloroso que se encontra habitualmente associada a lesão tecidual (Costanzo, 2011; Sharon *et al.*, 2013).

A *transdução* consiste num processo fisiológico através do qual um estímulo doloroso é convertido em impulsos eléctricos/nervosos, para posterior condução pelas fibras do sistema nervoso. O estímulo doloroso é detetado por recetores nociceptivos (neurónios sensoriais primários), que se encontram distribuídos por todo o organismo. Os estímulos podem ser térmicos, mecânicos ou químicos, esses últimos abrangendo substâncias libertadas no processo inflamatório, tais como a bradicinina, citocinas, prostaglandinas, substância P, serotonina, acetilcolina e histamina (APED, 2015; Sharon *et al.*, 2013).

A *transmissão* é o processo pelo qual os impulsos nervosos são conduzidos desde o local da lesão até à espinal medula e, posteriormente para o córtex cerebral onde a dor é experienciada. Os nervos que transportam os impulsos nervosos da periferia para a espinal medula são designados de fibras aferentes primárias, incluindo fibras A-delta e C, cada uma responsável por uma sensação diferente de dor (Costanzo, 2011). As fibras A-delta são fibras finamente mielinizadas que permitem a condução mais rápida da dor, sendo responsáveis pelas sensações agudas, bem localizadas e distintas que acompanham as lesões tecidulares. As fibras C são fibras não mielinizadas, que transmitem os estímulos da dor mais lentamente, resultando numa sensação dolorosa difusa e sustentada mesmo quando o estímulo é retirado (APED, 2015; Benzon *et al.*, 2013).

A *modulação* do sinal nociceptivo é o evento responsável pelo aumento ou diminuição do estímulo da dor, que ocorre na origem do estímulo nocivo, com a libertação de substâncias que sensibilizam e estimulam os nociceptores, envolvendo várias estruturas do sistema nervoso central (SNC), que podem exercer efeitos facilitadores ou inibitórios na transmissão da dor. Fibras moduladoras descendentes podem libertar mediadores químicos (serotonina, noradrenalina, GABA e opióides endógenos) que agem como inibidores e impedem a transmissão dos estímulos nociceptivos e a consciencialização da dor (APED, 2015; Sharon *et al.*, 2013).

A *percepção* consiste no momento em que o individuo tem consciência da dor, processo que ocorre no córtex cerebral (tálamo), onde a informação é avaliada e processada, sendo este o final da transmissão de estímulo doloroso (Sharon *et al.*, 2013).

Febre

A febre é definida como um mecanismo fisiológico que se manifesta na elevação da temperatura corporal, normalmente acima dos 37 °C, e que desempenha um papel importante na resposta aguda de quadros de inflamação, infeção, lesão tecidual entre outros processos. A regulação da temperatura corporal exige um delicado equilíbrio entre a produção e a perda de calor, sendo o hipotálamo o mediador responsável por regular o ponto de ajuste para manter a temperatura corporal (Goodman & Gilman, 2001).

Quando ocorre elevação da temperatura corporal, todos os quadros clínicos partilham de uma característica comum, que consiste na formação de citocinas, como interleucinas (IL-1, IL-6), fator de necrose tumoral (TNF- α), interferão α e β , funcionam como pirogénios endógenos. As citocinas interagem com os respetivos recetores vasculares nos órgãos periventriculares na área hipotalâmica e promovem a síntese de prostaglandina E₂ (PGE₂), que por meio do aumento de adenosina monofosfato cíclico (AMPC), estimula o hipotálamo a elevar a temperatura corporal ao promover aumento da produção de calor (Costanzo, 2011; Goodman & Gilman, 2001).

Nos processos que envolvem febre e dor, verifica-se que a produção de prostaglandinas tem um papel importante. Estas derivam dos ácidos gordos das membranas das células quando são quebradas pela fofolipase A₂, o que resulta na formação do ácido araquidónico, que é transformado pelas enzimas ciclooxigenases (COX) em PGG₂ e posteriormente em PGH₂, a qual poderá ser transformada em PGE₂, sendo a mais comum na sensação dolorosa e febre (Mattia e Coluzzi, 2009). Existem dois tipos de enzimas ciclooxigenases: COX-1 e COX-2. A COX-1 é uma isoforma constitutiva encontrando-se na maioria das células e tecidos saudáveis, enquanto a COX-2 é induzida em condições de inflamação por citocinas e mediadores inflamatórios, estando esta ligada aos mecanismos da dor, febre e inflamação (Schug *et al.*, 2003; Swierkosz *et al.*, 2002).

Terapêutica farmacológica

O tratamento da dor e febre baseiam-se maioritariamente na utilização de fármacos, visando eliminar ou pelo menos tornar estes sintomas mais toleráveis (APED, 2015).

○ Analgésicos opióides

Todos os analgésicos opióides estão quimicamente relacionados com a morfina, um alcalóide derivado do ópio, e exercem a sua ação mediante a interação com recetores inibitórios opióide-dependentes distribuídos no SNC, induzindo uma analgesia potente. Estes fármacos são eficazes no controlo da dor aguda de elevada intensidade, refratária aos analgésicos não opióides, e no controlo da dor crónica oncológica (Ayad, *et al.*, 2011; Schug *et al.*, 2003).

○ Analgésicos não opióides

Os representantes deste grupo são o paracetamol e os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs). Estes fármacos possuem ainda importantes propriedades antipiréticas (Schug *et al.*, 2003). No entanto, os AINEs apresentam também efeitos anti-inflamatórios e por isso não são incluídos no grupo farmacoterapêutico “Analgésicos e antipiréticos”.

Os analgésicos não opióides constituem o grupo de fármacos mais vendidos e consumidos no mundo, devido à sua segurança e eficácia, não apresentando os problemas associados aos analgésicos opióides, nomeadamente o desenvolvimento de tolerância e dependência (Ayad *et al.*, 2011; Schug *et al.*, 2003).

Todos os analgésicos não opióides e antipiréticos possuem um mecanismo de ação em comum caracterizado pela inibição da COX, com consequente bloqueio da produção de prostaglandinas, que são responsáveis, em parte, pela sensação da dor e febre (Goodman & Gilman, 2001; Ayad *et al.*, 2011).

3. Paracetamol

3.1. Introdução

O paracetamol, também conhecido como acetaminofeno ou N-acetil-p-aminofenol, é um fármaco que apresenta propriedades farmacológicas de eficácia comprovada como analgésico e antipirético, sendo amplamente utilizado no tratamento de dores ligeiras a moderadas e estados febris, quando não é necessário obter um efeito anti-inflamatório (Goodman & Gilman, 2001). É um fármaco indicado no tratamento sintomático dos estados gripais ou outras hipertermias infecciosas, cefaleias, odontalgias, dismenorreia, dores músculo-esqueléticas e artríticas ligeiras a moderadas (Osswald *et al.*, 2013).

O paracetamol foi sintetizado em 1878 por Harmon Northrop Morse e foi utilizado clinicamente, pela primeira vez, por von Mering em 1887. Contudo, foi posto de parte e esquecido pois pensava-se que estava associado a toxicidade. Apenas em 1948, Brodie e Axelrod identificaram o paracetamol como sendo o metabolito ativo de dois fármacos analgésicos e antipiréticos usados, a acetanilida e a fenacetina, conduzindo os seus estudos à “redescoberta” do paracetamol como analgésico eficaz, permitindo substituir a fenacetina, cujos efeitos nefrotóxicos levaram à sua retirada do mercado (Goodman & Gilman, 2001; Smith, 2009; Toussaint *et al.*, 2010).

A primeira comercialização do paracetamol aconteceu em 1955, pelos laboratórios McNeil sob o nome registado de Tylenol[®], elixir das crianças. Em 1956, os comprimidos de 500 mg de paracetamol foram também colocados à venda no Reino Unido, com o nome comercial de Panadol[®], produzido pelo laboratório Glaxo-SmithKline (Smith, 2009; Toussaint *et al.*, 2010).

O paracetamol ganhou ampla popularidade atribuída ao facto de ser bem tolerado, com elevada eficácia e perfil de segurança e com poucos efeitos adversos quando usado nas doses terapêuticas recomendadas, e da possibilidade de aquisição sem prescrição médica (Larson, 2007).

Importa ainda referir aqui que o paracetamol possui propriedades analgésicas e antipiréticas semelhantes às dos AINEs. Porém, o paracetamol apresenta vantagens sobre estes fármacos, pois muitos dos efeitos adversos associados aos AINEs não são observados com o uso do paracetamol, tornando-se assim uma alternativa importante para utentes que não possam tomar ou não tolerem os AINEs, devido a reações alérgicas de hipersensibilidade, problemas asmáticos, hemorrágicos e gastrointestinais com histórico de úlceras pépticas (Bertolini *et al.*, 2006; Brune *et al.*, 2009).

Ao longo da década de 1980, o paracetamol tornou-se o analgésico e antipirético mais vendido nos Estados Unidos da América (EUA) em detrimento da aspirina. Dentre os motivos para essa alteração, salienta-se o reconhecimento da associação da aspirina com a síndrome de Reye em crianças com idade inferior a 12 anos, que conduziu à utilização do paracetamol como uma alternativa segura para esta faixa etária (Bertolini *et al.*, 2006; Brune *et al.*, 2009; Smith, 2009).

Apesar de ser considerado como fármaco de primeira escolha para o tratamento da dor ligeira a moderada e febre, o seu consumo generalizado é responsável por intoxicações severas e, por vezes, fatais associadas a lesão hepática e renal (Larson, 2007). Nos EUA a intoxicação por paracetamol é responsável por aproximadamente 50% dos casos de insuficiência hepática aguda (IHA) e no Reino Unido é a principal causa de falência hepática com necessidade de transplante de fígado. Desta forma, a toxicidade do paracetamol exige uma atenção especial, pois este é um dos medicamentos de venda livre mais utilizado em todo o mundo (Larson *et al.*, 2005; Larson, 2007).

3.2. Mecanismo de ação

Embora o paracetamol seja utilizado na clínica há mais de um século, o seu mecanismo de ação ainda não está completamente elucidado. Apesar de várias teorias terem sido descritas para explicar os efeitos deste fármaco, estes parecem ser devido à contribuição de vários mecanismos de ação (Anderson, 2008; Bertolini *et al.*, 2006; Graham *et al.*, 2013).

A primeira hipótese (mais estudada) é a inibição da síntese das prostaglandinas pelo paracetamol por inibição a nível central da ciclooxigenase, nomeadamente a COX-2. O efeito antipirético do paracetamol é mediado pela inibição da síntese da PGE₂ no centro termorregulador do hipotálamo (Anderson, 2008; Bertolini *et al.*, 2006; Graham *et al.*, 2013).

Swierkosz *et al.* (2002) encontrou evidências de que o paracetamol pode inibir as isoformas COX-1, COX-2 (mais seletivo) e também uma variante da COX-1, denominada de COX-3. A COX-3 foi descoberta mais recentemente e encontra-se localizada a nível cerebral. Pensa-se ser esta a isoforma mais sensível a este fármaco e ter assim um papel importante no efeito do paracetamol. Contudo, a função desta COX é ainda incerta, não existindo até à data dados suficientes que suportem inequivocamente esta hipótese (Bertolini *et al.*, 2006; Mattia e Coluzzi, 2009; Smith, 2009).

O efeito do paracetamol parece ser diferente do efeito dos AINEs, uma vez que a sua atividade anti-inflamatória é clinicamente insignificante. Os estudos demonstraram que a inibição da COX pelo paracetamol só ocorre em condições especiais, particularmente quando a concentração de peróxidos nas células é reduzida (Graham *et al.*, 2013). Esta teoria pode explicar porque o paracetamol é eficaz no SNC e em células endoteliais, onde as concentrações de peróxidos são baixas, e ineficaz nos locais periféricos de inflamação, onde as concentrações de peróxidos são altas (Anderson, 2008; Bertolini *et al.*, 2006; Mattia e Coluzzi, 2009).

A limitada inibição das ciclooxigenases, especialmente nas regiões periféricas, levou a que alguns autores propusessem outros mecanismos para explicar a ação analgésica central do paracetamol, que incluem: ação mediada pelo sistema serotoninérgico, modulação com recetores canabinóides do subtipo 1 e interação com a síntese de monóxido de azoto (NO) (Anderson, 2008; Mattia e Coluzzi, 2009; Smith, 2009).

Vários estudos suportam a hipótese de que o efeito analgésico central provocado pelo paracetamol está relacionado com a modulação da via serotoninérgica descendente da dor. Segundo Smith (2009), a administração de paracetamol de forma aguda produz um aumento dos níveis de serotonina em várias regiões cerebrais, resultando de uma ativação indireta do sistema serotoninérgico, uma vez que o paracetamol não afinidade para os seus receptores (Anderson, 2008; Smith, 2009). Foi também demonstrado que a administração de paracetamol com um antagonista do recetor da serotonina bloqueia completamente o seu efeito analgésico, sugerindo que este fármaco é capaz de provocar analgesia por esta via (Pickering *et al.*, 2006).

Outro mecanismo que pode contribuir para a ação analgésica do paracetamol refere-se à uma ativação indireta dos recetores canabinóides do tipo 1 (CB1). Apesar do paracetamol por si só não ter afinidade para os recetores canabinóides, um dos seus metabolitos apresenta atividade semelhante à dos canabinóides, atuando como um pró-fármaco (Anderson, 2008; Bertolini *et al.*, 2006). O paracetamol pode ser desacetilado a p-aminofenol no fígado, sendo depois conjugado com o ácido araquidónico por ação da enzima hidrolase amida de ácidos gordos (FAAH), originando N-araquidonoilfenolamina (AM404). Este metabolito ativo, tal como os canabinóides, possui atividade analgésica e antipirética. A AM404 não atua diretamente nos recetores canabinóides mas sim como um ativador potente do recetor TRPV1, que é um ligando do recetor canabinóide 1 (CB1) e inibe a captação celular de anandamida, um neurotransmissor canabinóide endógeno. A sua presença conduz ao aumento dos níveis de canabinóides endógenos, que impossibilitam a transmissão de estímulos nervosos, bem como aumenta a atividade dos recetores serotoninérgicos, produzindo uma maior antinocicepção e analgesia no cérebro. Além do que foi referido, os canabinóides podem auxiliar na diminuição da temperatura

corporal através da ativação de recetores CB1 no hipotálamo (Anderson, 2008; Smith, 2009; Toussant *et al.*, 2010).

O efeito analgésico do paracetamol pode também estar relacionado com a inibição da ação do NO a nível espinhal. O NO é um neurotransmissor produzido em resposta à ativação do recetor N-metil-D-aspartato (NMDA) e responsável pela amplificação da atividade nociceptiva neuronal. Assim, ao inibir a enzima síntase do monóxido de azoto (NOS), o paracetamol tem a capacidade de diminuir a perceção da dor (Godfrey *et al.*, 2007; Toussant *et al.*, 2010).

Assim, o mecanismo de ação do paracetamol está relacionado com a inibição central da síntese de prostaglandinas e provavelmente com a ativação dos mecanismos de inibição da dor descritos anteriormente (Graham *et al.*, 2013; Smith, 2009).

3.3. Farmacocinética

O paracetamol pode ser administrado por via oral, retal ou intravenosa. As formas de comercialização incluem comprimidos de libertação imediata, comprimidos de libertação prolongada, comprimidos efervescentes, xaropes, supositórios e ainda preparações para administração intravenosa (Graham *et al.*, 2013; Osswald *et al.*, 2013).

A dose terapêutica convencional depende da via de administração e varia entre 325 a 1000 mg em adultos, administrados por períodos de tempo que variam entre 4-6 horas, até um máximo de 4000 mg por dia. Em crianças, a dose única varia entre 40 a 480 mg até um máximo de 5 doses diárias, dependendo do peso e da idade (Goodman & Gilman, 2001; Bertolini *et al.*, 2006). As diretrizes recomendam uma dose máxima diária não superior a 90 mg/Kg/dia (Ward & William, 1999). A sua atividade analgésica é relatada para concentrações plasmáticas de 10 µg/mL e a antipirética para concentrações entre 4-18 µg/mL (Carvalho, 2015).

Absorção

O paracetamol administrado por via oral é absorvido ao nível do intestino delgado de forma rápida e praticamente total, ao contrário da absorção gástrica que é insignificante. A velocidade da sua absorção vai depender da velocidade do esvaziamento gástrico, ou seja, quanto mais rápido for o esvaziamento gástrico mais rápida será a absorção do fármaco (Bertolini *et al.*, 2006). Assim sendo, certos fatores como alimentos e doenças gastrointestinais podem influenciar a sua absorção consequentemente atrasar o início de ação do fármaco (Hodgman e Garrard, 2012). Pelo contrário, a administração de medicamentos procinéticos, como a metoclopramida e a domperidona, aceleram o esvaziamento gástrico, o que consequentemente vai favorecer a absorção do paracetamol (Osswald *et al.*, 2013).

A concentração plasmática do paracetamol atinge o pico em cerca de 30 a 60 minutos após a ingestão de doses terapêuticas recomendadas de formas sólidas e de 30 minutos quando administrado na forma de xarope. Contudo, estes valores poderão prolongar-se em caso de doses excessivas, havendo uma correlação direta com a dose ingerida (Goodman & Gilman, 2001; Bertolini *et al.*, 2006).

A biodisponibilidade é alta (cerca de 60-90%), sendo condicionada pelo efeito de primeira passagem pelo fígado em cerca de 20% da dose oral, que pode justificar a variabilidade da absorção entre indivíduos de diferentes idades (Bertolini *et al.*, 2006). A absorção do paracetamol é considerada praticamente completa ao fim de 4 horas. A concentração plasmática pode variar entre 8-32 µg/ml após a administração de uma dose terapêutica (Hoffman *et al.*, 2007).

Distribuição

O paracetamol é distribuído de forma relativamente uniforme pela maioria dos fluidos corporais. A ligação do fármaco às proteínas plasmáticas é relativamente baixa (10-30%) e apenas 20-50% podem estar ligados nas concentrações encontradas durante a intoxicação aguda (Bertolini *et al.*, 2006; Hoffman *et al.*, 2007). Apresenta capacidade de atravessar a barreira hemato-encefálica, bem como a barreira placentária, onde é eficazmente

metabolizado pelos hepatócitos fetais por conjugação com os iões sulfato (Bertolini *et al.*, 2006).

Os estudos epidemiológicos e clínicos têm demonstrado que há evidências sobre a segurança da administração de paracetamol durante a gravidez. Contudo, o paracetamol apenas deve ser utilizado durante a gravidez após uma avaliação cuidadosa em relação ao risco-benefício. O paracetamol é excretado no leite materno, mas em quantidades clinicamente insignificantes. Uma vez que no lactente não foram demonstrados efeitos adversos, por norma, não se procede à interrupção do aleitamento durante o tratamento com paracetamol (INFARMED,, 2015).

Metabolismo

Em doses terapêuticas, o paracetamol é metabolizado essencialmente no fígado (90%), via conjugação com ácido glucurónico (40-67%) e ião sulfonato (20-46%), sendo que algum metabolismo pode ocorrer também ao nível do intestino e rins (Bertolini, *et al.*, 2006). Estas reações de conjugação são catalisadas pelas UDP-glucuronosil-transferases (UGT) e sulfotransferases (SULT) respetivamente, conhecidas por reações de fase II, levando à formação de metabolitos inativos, que são posteriormente eliminados pela urina, constituindo-se estas as principais vias de biotransformação do paracetamol (Hoffman *et al.*, 2007; Larson, 2007).

Uma pequena fração (2-5%) de paracetamol é excretado de forma inalterada na urina, enquanto a fração restante (5-15%) é metabolizado pelo sistema enzimático citocromo P450 (CYP), principalmente pela isoforma *CYP2E1* e, em menor extensão, pela *CYP3A4* e *CYP1A2*, com formação de N-acetil-p-aminobenzoquinonaimina (NAPQI), um metabolito altamente reativo, com elevada afinidade para grupos tióis (Bertolini *et al.*, 2006; Hoffman *et al.*, 2007; Hodgman e Garrard, 2012). A NAPQI é rapidamente neutralizada, combinando-se irreversivelmente com nucleófilos intracelulares, particularmente com a glutathione (GSH), com posterior formação de conjugados de cisteína e de ácido mercaptúrico, sendo estes compostos desprovidos de toxicidade e excretados na urina (Figura 1) (Heard, 2008; Hoffman *et al.*, 2007; Larson, 2007; Schug *et al.*, 2003).

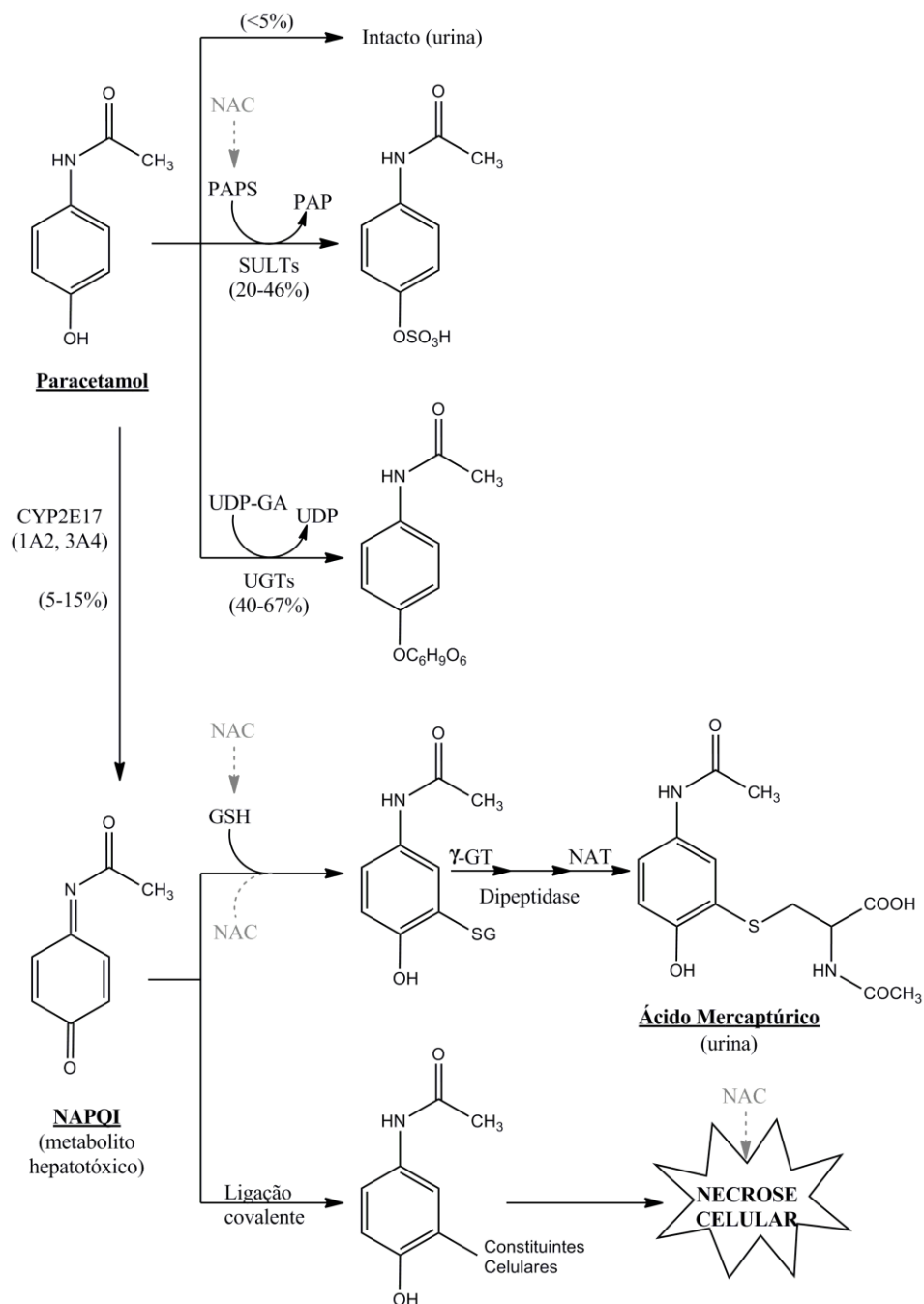


Figura 1. Metabolismo do paracetamol: vias de destoxificação e de bioativação. As setas a tracejado indicam os mecanismos de hepatoproteção do antídoto NAC. NAC: N-acetilcisteína; GSH: Glutathione; PAPS:3-fosfoadenosina-5-fosfossulfato; SULTs: sulfotransferases; UDP-GA: ácido uridina difosfato glucurónico; UGTs: UDP-glucuronosil transferases (adaptado de Carvalho, 2015).

O metabolismo do paracetamol depende da idade e da dose administrada. Os adultos saudáveis apresentam um tempo de semi-vida plasmática de cerca de 2 horas, já os recém-nascidos e crianças ostentam um tempo de semi-vida de cerca de 2 a 5 horas. Isto pode ser explicado pelo facto de nos adultos o metabolismo do paracetamol por conjugação com ácido glucurónico ser a principal via metabólica, enquanto nos recém-nascidos e crianças a conjugação com ião sulfonato é a via metabólica predominante (Bertolini *et al.*, 2006; Larson, 2007).

Excreção

Após administração de doses terapêuticas, 90 a 100% do paracetamol é recuperado na urina sob a forma de metabolitos conjugados inativos, no período de 24 horas, sendo apenas 2 a 5% do fármaco excretado de forma inalterada (Bertolini *et al.*, 2006).

3.4. Mecanismo de toxicidade e fatores de susceptibilidade

De um modo geral, o paracetamol é considerado um fármaco seguro. No entanto, o uso abusivo ou inadequado pode resultar em toxicidade hepática, sendo o efeito adverso mais comum, numa forma dose-dependente estudada e previsível (Bertolini *et al.*, 2006). A hepatotoxicidade por paracetamol pode resultar de uma sobredosagem accidental devido à ingestão repetida de doses elevadas de paracetamol, ou pode advir de uma sobredosagem intencional (geralmente como uma tentativa de suicídio), devido à ingestão de uma única dose excessiva, a qual pode originar uma insuficiência hepática aguda, a menos que seja instituído o tratamento apropriado logo após a ocorrência da intoxicação (Heard, 2008; Hodgman e Garrard, 2012).

A intoxicação por paracetamol é a principal causa de insuficiência hepática aguda na Europa e EUA. Durante os anos de 2011 e 2012, foram efectuados mais de 38.000 internamentos por intoxicação por paracetamol no Reino Unido e EUA e, em 2011, pelo menos 137.000 relatórios foram preenchidos para os centros antiveneno nos EUA relativos à exposição do paracetamol (Bateman *et al.*, 2014).

Em Portugal não existem dados estatísticos que nos permitem averiguar a toxicidade causada pelo paracetamol, contudo, o Centro de Informação Antiveneno (CIAV) registou em 2007 um total de 30.070 consultas, das quais 6.949 eram referentes a pedidos de informação/colaboração na área da toxicologia. Ainda em 2007, cerca de 10.673 consultas foram realizadas referentes a quadros de intoxicação envolvendo crianças (≤ 15 anos), sendo que 54% corresponderam a intoxicações com medicamentos, sendo o paracetamol o mais frequente, representando 9% dos casos. Nos adultos, em cerca de 11.694 consultas, 42% resulta de intoxicações voluntárias por ingestão de medicamentos, encontrando-se o paracetamol em quarto lugar (Anexo 1) (CIAV, 2007).

A segurança na administração de paracetamol é assegurada quando a sua ingestão é feita respeitando-se as doses terapêuticas e, neste caso, não se formam compostos reativos, pois a quantidade de NAPQI formada é rapidamente neutralizada pela conjugação com a GSH (Heard, 2008). Contudo, numa situação de sobredosagem, o metabolismo e a excreção sofrem alterações. A administração de doses superiores a 10 g em adultos e até 150 mg/Kg em crianças leva à saturação das vias habituais de metabolização (glucuronidação e sulfonação), o que desvia o processo metabólico para o sistema citocromo P450, com maior formação de NAPQI e subsequente depleção de GSH para níveis críticos (Ferner *et al.*, 2011; Junior, 2011). A depleção dos níveis de GSH acima de 70-80% favorece a acumulação deste metabolito tóxico (Larson, 2007).

Assim, verifica-se que a taxa de formação de NAPQI vai superar a quantidade de GSH disponível e a taxa de produção da mesma, causando a sua depleção e consequente acumulação do metabolito tóxico livre (NAPQI). A lesão ocorre sobretudo na zona 3 (centrolobular) do ácino hepático dado que a concentração de *CYP2E1* é mais elevada nesta zona e por isso este é o local com maior formação de NAPQI (Carvalho, 2015). Este é capaz de se ligar rapidamente de forma covalente a locais nucleofílicos intracelulares, tais como proteínas celulares críticas, ADN e ARN, induzindo uma série de eventos que podem resultar em necrose celular, sobretudo lesão hepatocelular (Ferner *et al.*, 2011). Além da ligação covalente direta, outros mecanismos podem estar envolvidos na lesão hepática induzida pelo paracetamol, entre os quais incluem a oxidação de enzimas, destruição de ADN e lesão mitocondrial. Também o aumento da produção de espécies

reativas de oxigénio (ROS) pode ser importante na toxicidade induzida pelo paracetamol, bem como diversos componentes do sistema imunitário ao nível do fígado (células *natural killer*, neutrófilos, entre outros) (Bertolini *et al.*, 2006; Carvalho, 2015; Larson, 2007).

Um dos mecanismos de lesão hepática provocada pela intoxicação do paracetamol resulta da formação de ligações covalentes do NAPQI com proteínas celulares fundamentais, especialmente na mitocôndria (James *et al.*, 2003). Esse mecanismo leva à disfunção mitocondrial com formação de ROS dentro da mitocôndria, depleção do ATP e alteração da permeabilidade transitória mitocondrial (MPT) (Jaeschke e Bajt, 2005; Sebben *et al.*, 2010). Outras sinalizações celulares primárias atingidas são as proteínas envolvidas no equilíbrio iónico, nomeadamente na homeostase do cálcio, que é indispensável para a manutenção das funções celulares. A falência da homeostase do cálcio promove a sua entrada para as células e consequente acumulação no citosol, ativando enzimas dependentes de cálcio, tais como as proteases, ATPases, endonucleases e outras, que causam destruição de componentes importantes da célula (proteínas, ATP, ácidos nucleicos, membranas), podendo levar à morte celular (Jaeschke e Bajt, 2005; James *et al.*, 2003).

O stresse oxidativo é outra forma de indução de hepatotoxicidade, devido ao facto das reservas de GSH se encontrarem diminuídas, já que é utilizada na conjugação e neutralização da NAPQI que se encontra em excesso (James *et al.*, 2003; Larson, 2007). A GSH é considerada o maior agente antioxidante das células, em virtude do seu papel central na defesa do organismo contra a produção de ROS (Jaeschke *et al.*, 2012). Estas espécie, especialmente o superóxido ($O_2^{\cdot-}$), têm a capacidade de reagir com o NO para produzir o anião peroxinitrito ($ONOO^-$), que pode estar na origem da produção de agentes capazes de nitrar aminoácidos aromáticos, como exemplo, a tirosina gerando nitrotirosina ou a guanina das bases do ADN (James *et al.*, 2003; Jaeschke e Bajt, 2006; Knight *et al.*, 2003). O mecanismo de defesa que é desempenhado pela glutathiona contribui para evitar os danos provocados pelos radicais livres nomeadamente a peroxidação dos lípidos das membranas, oxidação de proteínas e lesões do ADN (Figura 2) (James *et al.*, 2003; Jaeschke *et al.*, 2012; Knight *et al.*, 2003).

A GSH é utilizada também como substrato da enzima glutathiona peroxidase (GPx), responsável por metabolizar o peróxido de hidrogénio e hidroperóxidos orgânicos, originando glutathiona oxidada (GSSG) e água. A depleção dos níveis de GSH intracelular vai comprometer o funcionamento das enzimas GSH-dependentes, resultando na acumulação de peróxidos nos hepatócitos, tornando-os mais susceptíveis ao stresse oxidativo (James *et al.*, 2003; Jaeschke *et al.*, 2012; Knight *et al.*, 2003).

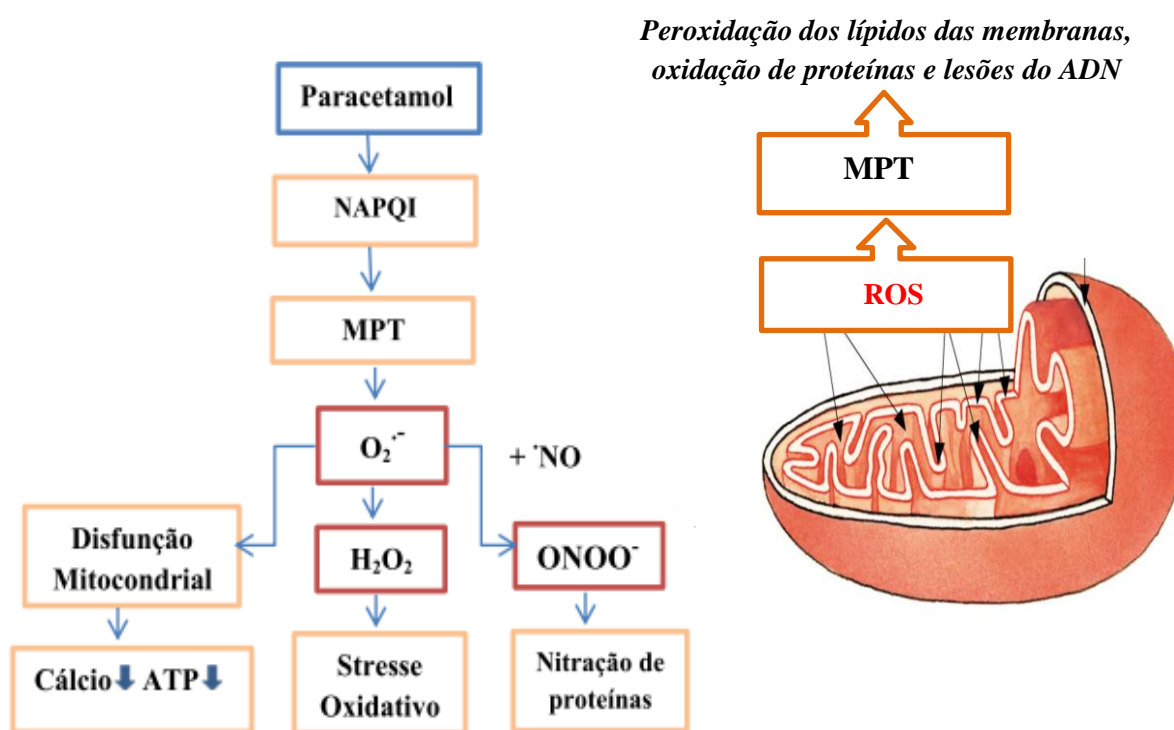


Figura 2. Mecanismo do stresse oxidativo mitocondrial induzido pelo paracetamol. MPT: permeabilidade transitória mitocondrial; .NO: monóxido de azoto; O₂⁻: superóxido; ONOO⁻: anião peroxinitrito; ROS: espécies reativas de oxigénio (adaptado de Jaeschke *et al.*, 2002).

O rim é o segundo órgão alvo da toxicidade do paracetamol, a disfunção renal ocorre em cerca de 25% dos casos de hepatotoxicidade significativa e em mais de 50% dos casos em que ocorre insuficiência hepática (Bertolini *et al.*, 2006). A toxicidade renal tem sido atribuída à ativação metabólica do paracetamol pelo citocromo P450 (principalmente mediada pela isoenzima 2E1) presente no rim, embora outras vias estejam também elucidadas, nomeadamente a ação da prostaglandina sintetase (Mazer, *et al.*, 2008; Vale, 2003). Sendo assim, o mecanismo será idêntico ao descrito anteriormente: formação de metabolitos tóxicos, ligação covalente a proteínas celulares renais, seguida de necrose celular. Neste caso específico, o paracetamol pode ser responsável por gerar alterações na hemodinâmica renal e o funcionamento dos túbulos renais (Bertolini *et al.*, 2006; Hoffman *et al.*, 2007; Larson, 2007).

Importa ainda referir os fatores que estão associados a um risco aumentado de lesão hepática induzida por paracetamol, nomeadamente a idade, fatores genéticos, estado nutricional, tabagismo, álcool, medicamentos e hepatopatias (Bertolini *et al.*, 2006; Junior, 2011; Larson, 2007).

○ **Idade**

O metabolismo do paracetamol é condicionado pela idade. Os lactentes e crianças com idade inferior a 5 anos são menos susceptíveis à hepatotoxicidade do paracetamol, sendo considerada menos grave que nos adultos e raramente fatal (Bertolini *et al.*, 2006). Uma possível explicação deve-se às diferenças metabólicas entre crianças e adultos, pois as crianças metabolizam o paracetamol principalmente por via da sulfonação e, desta forma, com menor produção de NAPQI e maior taxa de conjugação. A metabolização por via da glucuronidação aumenta com a idade e torna-se a principal via metabólica entre os 5 e 12 anos (Carvalho, 2015; Hogman e Garrard, 2012). No caso dos adultos e idosos, ocorre um aumento da metabolização pelo citocromo P450, sendo que a hepatotoxicidade provocada pela NAPQI surge em doses proporcionalmente menores (Larson, 2007).

- ***Genética***

A variação da resposta aos fármacos encontra-se também relacionada com as diferenças na constituição genética dos indivíduos. Estas diferenças são frequentemente causadas por polimorfismos genéticos que, no caso do paracetamol, têm sido identificados nos genes que codificam as enzimas envolvidas na sua biotransformação, nomeadamente as UGT e as SULT, bem como as isoenzimas do citocromo P450, contribuindo para a redução ou aumento do seu metabolismo e subsequente o risco variável de lesão hepática induzida pelo paracetamol (Junior, 2011; Larson, 2007).

- ***Estado nutricional***

O jejum pode ser considerado como um fator de risco no desenvolvimento de hepatotoxicidade pelo paracetamol com doses terapêuticas, pois provoca alterações no seu metabolismo, nomeadamente causando o desvio da glucuronidação para a via do citocromo P450 (Junior, 2011). Isto ocorre porque o processo de glucuronidação depende das reservas de hidratos de carbono presentes no fígado, que normalmente se encontram reduzidas em indivíduos que se estejam em jejum ou desnutridos. Nestas condições, ocorre uma diminuição dos precursores de glicose disponíveis para a glucuronidação, comprometendo esta via metabólica (Larson, 2007). O jejum leva igualmente à diminuição das reservas da GSH e induz a *CYP2E1*, proporcionando o aumento dos níveis de NAPQI que ficam disponíveis para reagir com as macromoléculas hepáticas e provocar hepatotoxicidade (Larson, 2007; Rumack, 2004).

- ***Tabagismo***

O fumo do tabaco contém inúmeras substâncias capazes de induzir o citocromo P450, nomeadamente a isoenzima *CYP1A2*, potenciando a hepatotoxicidade do paracetamol através do aumento do metabolismo oxidativo (Larson, 2007).

○ ***Álcool***

Um dos fatores de risco mais estudados e referenciados é o consumo de álcool. A coadministração aguda de elevadas quantidades de álcool com paracetamol parece conferir alguma hepatoproteção pela presumível competição do álcool com o paracetamol para a metabolização pelo citocromo P450, resultando numa menor formação de NAPQI (Prescott, 2000). Por outro lado, o consumo crónico de álcool está associado ao aumento da toxicidade do paracetamol, pois afeta o seu metabolismo hepático de duas formas distintas, através da indução da *CYP2E1*, podendo ocorrer um aumento da formação de NAPQI, ou por depleção dos níveis de GSH, que se encontra muitas vezes associado a quadros de desnutrição que os alcoólicos crónicos apresentam, reduzindo a capacidade de destoxificação do metabolito tóxico (Carvalho, 2015; Prescott, 2000; Larson, 2007; Hodgman e Garrard, 2012).

O estudo realizado por Larson et al. (2005) demonstrou que 10% dos casos de insuficiência hepática aguda grave decorrente de hepatotoxicidade pelo paracetamol em indivíduos alcoólicos crónicos ocorreu para doses inferiores a 4 g/dia, que são geralmente consideradas seguras. Assim, pode-se inferir que o álcool pode aumentar a susceptibilidade à ocorrência de hepatotoxicidade pelo paracetamol, dependendo da quantidade ingerida, da duração da ingestão do mesmo e do tempo relativo das ingestões de álcool e paracetamol (Junior, 2011; Larson, 2007).

○ ***Medicamentos***

Existem vários medicamentos que podem estar associados ao aumento do risco de ocorrência de hepatotoxicidade provocada pelo paracetamol. A toma em simultâneo de paracetamol com outros fármacos indutores do CYP foi considerada como um fator de risco devido a uma maior formação de NAPQI (Junior, 2011; Larson, 2007).

A coadministração de zidovudina e fármacos antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína, barbitúricos) com o paracetamol tem sido associada ao aumento da toxicidade deste, pois reduzem o processo de glucuronidação ou aumentam a atividade da *CYP3A4*, com aumento

da formação de NAPQI (Junior, 2011; Larson, 2007). O uso concomitante da isoniazida tem sido também documentado por induzir o metabolismo do paracetamol, através da sua interação com a *CYP2E1* (Carvalho, 2015).

Recentemente, Kulo et al. (2014) dedicaram o seu tempo para avaliar a influencia que os contraceptivos orais podem ter no metabolismo do paracetamol, na medida em que os estrogénios são condutores do sistema citocromo P450. Pode averiguar-se que os contraceptivos orais contendo estrogénios induzem o metabolismo oxidativo do paracetamol. A administração da pilula combinada pode assim ser considerada um fator de risco no desenvolvimento de hepatotoxicidade pelo paracetamol nas mulheres que fazem este tipo de contraceção, uma vez que a toma é feita cronicamente (Kulo *et al.*, 2014).

Um estudo realizado por Suzuki et al. (2009) demonstrou o efeito do uso crónico de várias classes de medicamentos sobre a gravidade de lesão hepática. Foram analisados 6.386 casos de hepatotoxicidade por paracetamol registados na Food and Drug Administration (FDA). Os fármacos identificados como potencialmente protetores foram os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os antagonistas do recetor da angiotensina para os jovens adultos, os fibratos e os AINEs para o sexo feminino e, para ambos os géneros, as estatinas. Enquanto o consumo crónico de álcool e o uso de simpaticomiméticos foram associados ao aumento da probabilidade de toxicidade hepática para ambos os géneros.

○ **Hepatopatias**

A informação acerca do uso de paracetamol em indivíduos com doença hepática crónica é ainda muita controversa. Contudo, tem sido referido que o paracetamol pode ser administrado nestes indivíduos sem risco aumentado de lesão hepática, devendo-se monitorizar a função deste órgão durante o período de tratamento com paracetamol (Larson, 2007).

O estudo realizado por Gelette et al. (2007) em doentes com patologias hepáticas não evidenciou toxicidade relativamente ao grupo controlo na dose de 4 g/dia de paracetamol, embora o tempo de semi-vida de eliminação esteja aumentado nestes indivíduos

(Junior, 2011). Da mesma forma, foi avaliado o consumo de paracetamol em 34 doentes com hepatite C onde foram submetidos à administração de paracetamol na dose de 3 g/dia num período de sete dias, num estudo randomizado, duplo-cego, que não demonstrou eventos adversos a não ser a elevação dos níveis séricos das transaminases, concluindo pela sua segurança (Dargère et al., 2000).

Mais estudos seriam necessários para estabelecer recomendações, pelo que cada doente deverá ser avaliado individualmente, até porque tendo em conta as limitações éticas será difícil realizar estudos nesta população, sobretudo em doentes debilitados (Larson, 2007).

3.5. Intoxicação aguda pelo paracetamol

O reconhecimento e tratamento precoce da intoxicação por paracetamol são essenciais para minimizar a morbilidade e mortalidade. A apresentação clínica de um indivíduo em risco é variável, dependendo da dose, do tempo e da formulação do paracetamol administrado, bem como da presença de certas condições (referidas no ponto anterior) que podem aumentar a susceptibilidade ao fármaco (Farrell *et al.*, 2015).

3.5.1. Avaliação do risco de toxicidade: interpretação clínica e prognóstico

A determinação do risco de hepatotoxicidade após uma sobredosagem de paracetamol é feita principalmente com base na determinação dos níveis plasmáticos de paracetamol, 4 horas após a administração, mesmo na ausência de sintomas, uma vez que as manifestações clínicas de toxicidade podem manifestar-se muito mais tarde, normalmente 24 a 48 horas após ter ocorrido a ingestão (Farrell *et al.*, 2015; Vale, 2003).

Para interpretar os valores plasmáticos de paracetamol, utiliza-se o nomograma de Rumack-Matthew, que traça a concentração sérica de paracetamol (em microgramas por mL), em função do tempo em horas após sobredosagem aguda de paracetamol. Assim, este monograma vai servir para confirmar o diagnóstico de toxicidade hepática, bem como para avaliar o seu risco, de forma a indicar a necessidade de tratamento com o antídoto (Figura 3) (Heard, 2008; Rumack, 2004; Sivilotti *et al.*, 2005).

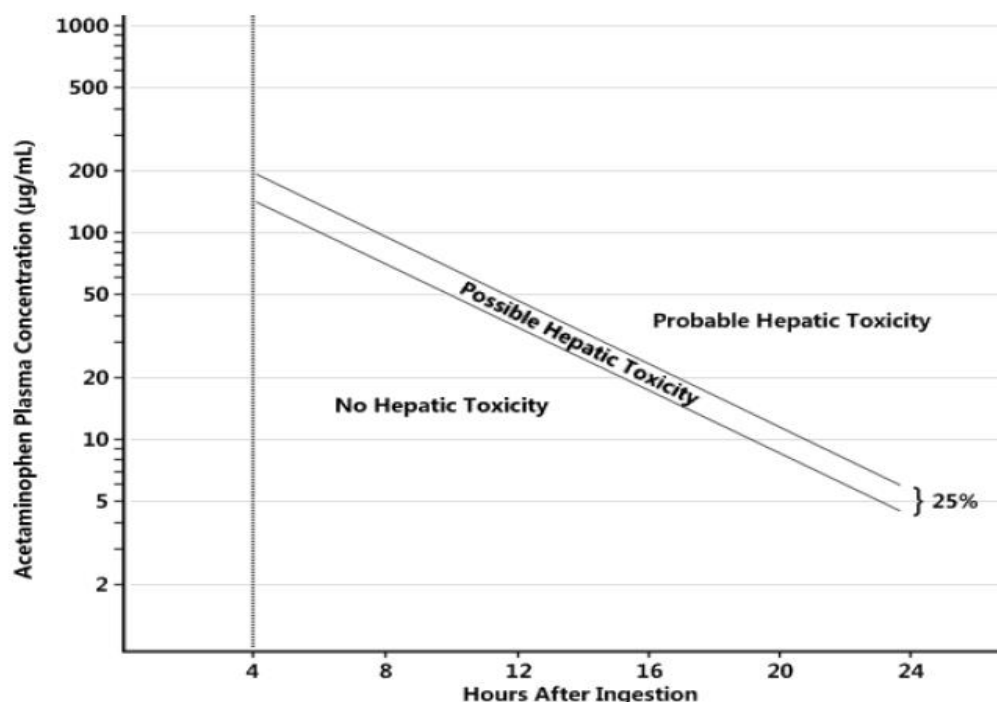


Figura 3. Nomograma de Rumack-Matthew (adaptado de Larson, 2007).

A monitorização inicia-se 4 horas após a ocorrência da ingestão excessiva de paracetamol, para determinar o nível plasmático depois da completa absorção e distribuição do medicamento, e termina 24 horas após a ingestão (Rumack, 2004). A linha superior do nomograma corresponde a um “risco provável”, em que classifica o doente como grupo de risco para toxicidade hepática (Farrel *et al.*, 2005). Aproximadamente 60% dos doentes com valores acima desta linha desenvolvem hepatotoxicidade (Vale, 2003). A linha inferior corresponde a um “risco possível de hepatotoxicidade” e é conhecida como “linha de tratamento”, que indica a necessidade de tratamento com o antídoto e confere uma margem de segurança de 25% (exigida pela FDA) para abarcar possíveis erros na medição da concentração plasmática de paracetamol e na estimativa do tempo de ingestão (Carvalho, 2015; Rumack, 2004). A linha de tratamento começa com um nível de paracetamol de 150 µg/mL às 4h depois da sobredosagem, e termina em 4,7 µg/mL às 24h após a ingestão. Os indivíduos cujos valores plasmáticos de paracetamol estejam abaixo destes não necessitam de avaliação adicional ou tratamento (Bertolini *et al.*, 2006; Hoffman *et al.*, 2007)

O nomograma de Rumack-Matthew destina-se apenas a orientar uma decisão médica precoce para avaliar o risco de hepatotoxicidade no caso de uma ingestão aguda de paracetamol, tornando-se num método de análise para serviço de emergência bastante útil, em que devem ser considerados fatores como baixo custo operacional, simplicidade e rapidez de execução (Sebben *et al.*, 2010). No entanto, não é válido para doentes cujo tempo em que ocorreu a ingestão é desconhecido ou que se apresentam com mais de 24 horas após a ingestão e no caso de histórico de ingestão de doses excessivas repetidas (Hodgman e Garrard, 2012; Sivilotti *et al.*, 2005).

Para diagnosticar a intoxicação e/ou exposição por paracetamol podem ser realizados outros exames complementares, que podem ajudar na avaliação do risco de hepatotoxicidade e no controlo ou evolução do quadro clínico do doente durante a intoxicação. Além da determinação dos níveis plasmáticos de paracetamol, também é importante a avaliação de outros parâmetros, como provas de função hepática, nomeadamente as transaminases alanina aminotransferase (ALT) e o aspartato aminotransferase (AST) que se elevam após a administração de paracetamol, atingindo níveis maiores que 3000 UI/L e a bilirrubina (Larson, 2007); provas de função renal, sendo a hiperfosfatemia um sinal de mau prognóstico; hemograma completo com plaquetas, gasometria, electrólitos, glicemia, albumina, onde os níveis de concentração da pré-albumina caem e permanecem baixos durante a falência hepática; e por fim a realização de outros exames médicos podem ser indicados, especialmente a amilase, coagulograma e electrocardiograma entre outros, dependendo da gravidade e apresentação dos casos (Farrell *et al.*, 2015).

É paradigmático da IHA por paracetamol que uma atuação precoce e adequada, com estabilização do doente e administração do antídoto atempadamente de acordo com o nomograma de Rumack-Matthew, incide num prognóstico favorável na grande maioria dos casos e com recuperação completa sem sequelas (Farrell *et al.*, 2015). Em relação à taxa de mortalidade por IHA, a presença de um quadro clínico de insuficiência renal, acidose, encefalopatia hepática e um aumento nítido de tempo de protrombina são os indicadores mais importantes de provável mortalidade e da necessidade de transplante hepático (Farrell *et al.*, 2015). A realização do transplante hepático é geralmente eficaz nos casos

graves de lesão hepática, no entanto, a falência de vários órgãos e a progressão rápida da insuficiência hepática podem limitar esta opção. Nos doentes que desenvolvem IHA e que não recebem transplante hepático, apresentam uma taxa de mortalidade na ordem dos 30% (Larson, 2007).

3.5.2. Manifestações clínicas

O desenvolvimento clínico da toxicidade ao paracetamol divide-se normalmente em 4 fases, em que os sintomas físicos podem variar de indivíduo para indivíduo, dependendo principalmente do grau de hepatotoxicidade instalado (Carvalho, 2015; Farrell *et al.*, 2015; Heard, 2008; Hodgman e Garrard, 2012; Larson, 2007).

- **Fase I** (0-24 h após a ingestão) – a sintomatologia é inespecífica, sendo caracterizada por anorexia, náuseas, vómitos, epigastralgias e mal-estar. Alguns doentes podem não apresentar manifestações clínicas neste período.
- **Fase II** (24-72 h após a ingestão) – começam a aparecer os primeiros sinais de lesão hepática: dor abdominal ligeira, hipersensibilidade no hipocôndrio direito, hepatomegalia ligeira, elevação dos níveis das transaminases e da bilirrubina, tempo de protrombina prolongado, hipoglicemia, acidose metabólica e oligúria (sinais de nefrotoxicidade).
- **Fase III** (72-96 h após a ingestão) – é quando ocorre a máxima hepatotoxicidade, podendo ocorrer insuficiência hepática fulminante, dificuldade respiratória, edema cerebral, hemorragia e septicémia, incluindo a falência de múltiplos órgãos e morte. Os doentes que sobrevivem a esta fase geralmente recuperam completamente.
- **Fase IV** (96 h-2 semanas após a ingestão) – associada à recuperação. Nestes casos não fatais, a reversibilidade é total, ocorrendo a resolução gradual da lesão hepática, estando o tecido hepático regenerado por completo no decorrer de um período de semanas a meses.

Esta classificação é útil porque cada fase tem um prognóstico diferente e desta forma será gerida de forma diferente. Os doentes que estão a ser tratados ainda numa fase assintomática têm uma maior probabilidade de recuperação. Por outro lado, os doentes que não estejam a ser tratados até ao desenvolvimento da lesão hepática têm um prognóstico variável, e os que se apresentam já com insuficiência hepática têm uma taxa de mortalidade de 20 a 40% (Larson, 2007).

3.5.3. Tratamento da intoxicação

O tratamento por intoxicação de paracetamol tem como principal objetivo diminuir ou minimizar a lesão hepatocelular, sendo que o risco de ocorrência é determinado pela dose ingerida e pelo tempo decorrido desde a administração do paracetamol. Assim, doses de paracetamol superiores a 10 g em adultos e até 150 mg/Kg em crianças ou no caso de doses desconhecidas devem ser tratadas como potencialmente tóxicas (Hoffman *et al.*, 2007).

O tratamento da intoxicação por paracetamol consiste primariamente na descontaminação gastrointestinal para reduzir a absorção de paracetamol, que pode ser feita por diferentes métodos, sendo os mais utilizados nesta prática, a lavagem gástrica (na primeira hora após a ingestão) e a administração do carvão ativado (adsorvente) (Carvalho, 2015). Estas medidas são aplicáveis somente aos adultos e crianças com idade superior a 6 anos (Dargan e Jones, 2003). Vários estudos demonstraram que a administração oral de carvão ativado constitui o método mais eficiente na redução da absorção do paracetamol, tendo um efeito óptimo quando administrado até uma hora após a ingestão podendo, contudo, ser administrado até quatro horas após, sobretudo se a ingestão do fármaco foi feita concomitantemente com outros que atrasem o esvaziamento gástrico. A administração de carvão ativado também traz mais vantagens na recuperação clínica do doente comparativamente à lavagem gástrica (Dargan e Jones, 2003).

Após estas medidas iniciais que impedem a absorção do paracetamol, existe um antídoto eficaz no tratamento da intoxicação por paracetamol, a N-acetilcisteína (NAC), que funciona como precursor da glutatona, levando ao aumento da sua disponibilidade.

Por outro lado, pode ainda substituir a glutathione, ao fornecer grupos sulfidrilos que se combinam diretamente com a NAPQI convertendo-a a conjugados inativos e, desta forma, impedindo a sua ligação a proteínas hepáticas. A NAC pode ainda levar ao aumento da via metabólica por sulfonação, diminuindo assim a oxidação microsomal do paracetamol a NAPQI (Bertolini *et al.*, 2006; Hoffman *et al.*, 2007; Saito *et al.*, 2010).

Numa intoxicação por paracetamol, o tempo que decorre desde a saturação do metabolismo não tóxico (glucuronidação e sulfonação) até à formação de NAPQI em excesso e a depleção de glutathione ainda é significativo, permitindo assim iniciar o tratamento com a NAC antes que ocorram danos hepáticos, e sem que haja perda da sua eficácia (Carvalho, 2015; Hoffman *et al.*, 2007).

De acordo com as diretrizes do *American College of Emergency Physicians*, a eficácia de NAC é bastante significativa se administrada nas primeiras 8-10 horas após a ocorrência da sobredosagem aguda de paracetamol, sendo que a partir deste período o seu efeito decresce gradualmente porque o fígado já começou a sofrer lesões, aumentando drasticamente a possibilidade de necrose hepática e morte do doente, não parecendo haver vantagens se a administração de NAC ocorrer mais de 15 horas após a intoxicação (Hodgman e Garrard, 2012; Prescott, 2005). Contudo, em casos graves, pode ser recomendado administrar a NAC mesmo depois das 24 horas de evolução da intoxicação, pois alguns dados sugerem que a NAC tem outros mecanismos de ação eficazes: aumenta a sulfatação do paracetamol, funciona como anti-inflamatório e antioxidante, tem efeitos inotrópicos positivos e aumenta as concentrações de NO, promovendo o fluxo sanguíneo e a disponibilidade de oxigénio nos tecidos periféricos. Estes efeitos são associados a uma diminuição da morbilidade e mortalidade, mesmo quando o cenário de hepatotoxicidade já está instalado (Bertolini *et al.*, 2006; Heard, 2008; Larson, 2007).

A NAC encontra-se disponível para ser administrada por via oral ou por via intravenosa (IV). Embora as duas formas de administração de NAC sejam muito diferentes relativamente à duração e à dose total, ambas são igualmente eficazes no tratamento de intoxicações agudas por paracetamol (Hodgman e Garrard, 2012; Prescott, 2005). Quando a terapêutica com NAC é iniciada, esta deve ser mantida até ao fim, mesmo que os

níveis séricos de paracetamol desçam abaixo da linha de tratamento. Segundo a FDA, existem dois protocolos de tratamento com a NAC: NAC administrada por via oral a cada 4 horas, durante 72 horas, e NAC administrada por via intravenosa durante 20 horas (Tabela 1) (Bertolini *et al.*, 2006; Heard, 2008; Hodgman e Garrard, 2012).

Tabela 1 – Protocolos terapêuticos referentes à intoxicação por paracetamol (adaptado de Carvalho, 2015)

Antídoto	Via	Protocolo	Duração (horas)
NAC	Oral	Dose de carga de 140 mg/Kg, com doses de manutenção de 70 mg/Kg a cada 4 h para um total de 17 doses	72
NAC	IV	Dose de carga de 150 mg/Kg durante 15 min, seguida de uma infusão de 12,5 mg/Kg/h durante 4 h e por fim uma infusão de 6,25 mg/Kg/h durante 16 h	20,25

Num grande estudo retrospectivo, Yarema et al (2009) compararam o protocolo oral de 72 horas com o protocolo endovenoso de 20 horas e concluíram que a administração de NAC por IV é mais benéfica para os doentes nos quais se inicia o tratamento até às 12 horas de evolução, sendo a via oral preferível a partir das 18 horas. Entre as 12 e 18 horas não há diferenças entre as duas vias de administração.

A administração oral de NAC é de difícil execução devido ao aparecimento de sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos e diarreia, atingindo 50% dos doentes tratados, mas a possibilidade de reações alérgicas é muito menor, tornando-a na via mais segura (Dargan e Jones, 2003). Em contrapartida, a administração IV tem maior risco de ocorrência de reações alérgicas, do tipo anafilático, com broncoespasmo, erupção cutânea e hipotensão que pode causar a morte (Dargan e Jones, 2003; Heard, 2008). A administração IV de NAC está indicada em situações adicionais, especialmente, no caso de haver insuficiência hepática fulminante, administração simultânea de fármacos que possam alterar a absorção da NAC, alterações de consciência ou incapacidade de administração por via oral, intolerância oral à NAC e nas grávidas (Farrell et al., 2015; Prescott, 2005)

4. Evolução do consumo de analgésicos e antipiréticos em Portugal

4.1. Enquadramento e objetivo do estudo

Os analgésicos (não opióides) e antipiréticos constituem um dos grupos terapêuticos mais utilizados em Portugal e em todo o mundo por serem fármacos dotados de segurança e eficácia terapêutica.

Assim, o presente estudo pretende avaliar a evolução temporal do consumo de analgésicos e antipiréticos, em particular do paracetamol, na população portuguesa no período de 2000 a 2012.

4.2. Metodologia

Os dados referem-se aos medicamentos comparticipados e dispensados em regime de ambulatório à população abrangida pelo Serviço Nacional de Saúde, no período de 1 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2012, em Portugal Continental. Neste universo não estão incluídos os medicamentos relativos ao internamento hospitalar, assim como os fármacos dispensados à população abrangida pelos subsistemas de saúde

4.2.1. Dados

Utilizaram-se os dados fornecidos pelo INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., através do Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde (CIMI).

4.2.2. Critérios de avaliação

Os critérios de avaliação escolhidos recaíram no número de embalagens dos fármacos analgésicos e antipiréticos dispensadas em farmácias comunitárias de Portugal Continental, no âmbito do SNS, por Região de Saúde e por Denominação Comum Internacional (DCI) das respectivas substâncias ativas para cada ano do período em análise (2000 a 2012). Neste universo não estão incluídos os medicamentos relativos ao internamento hospitalar, bem como os fármacos dispensados à população abrangida pelos subsistemas de saúde.

4.3. Resultados

4.3.1. Evolução anual do consumo de analgésicos e antipiréticos por DCI

O gráfico 1 apresenta a evolução do consumo anual dos fármacos analgésicos e antipiréticos em Portugal no período de 2000 a 2012. Entre os analgésicos e antipiréticos mais prescritos em Portugal Continental destacam-se o acetilsalicilato de lisina, o ácido acetilsalicílico, a clonixina, a flupirtina, o metamizol magnésico e o paracetamol. Para o período em análise, não foram considerados os registos do metamizol sódico e da propifenazona, pois a sua contribuição para a realização do estudo não era significativa. Os nomes comerciais dos fármacos analgésicos e antipiréticos comercializados em Portugal encontram-se descritos no Anexo 2. O Anexo 3 apresenta uma tabela com os valores absolutos para os fármacos em estudo, bem como o total de embalagens comercializadas no período em análise.

O número de embalagens de analgésicos e antipiréticos em 2000 foi de 4.450.527, e em 2012 de 3.808.763, correspondendo a um decréscimo de 14,42%. Contudo, em 2005, foi observado um aumento percentual de 9,70% do número de unidades comercializadas, o que representa em termos absolutos mais 431.323 embalagens, tendo como referência os valores observados em 2000.

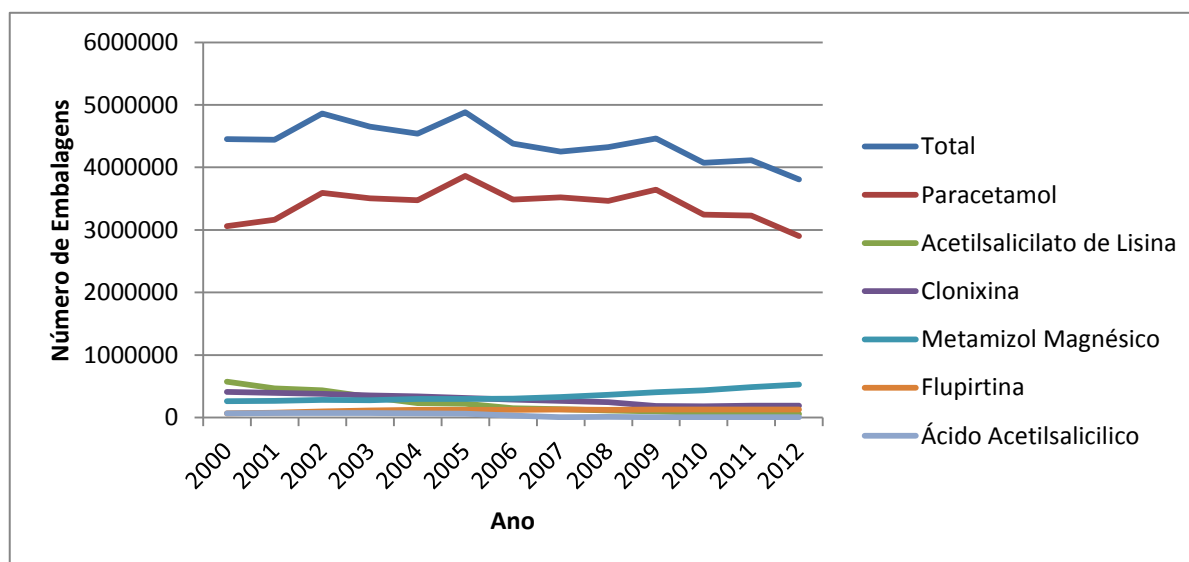


Gráfico 1. Evolução anual do consumo de analgésicos e antipiréticos em Portugal Continental entre 2000 a 2012.

Dentro deste grupo farmacoterapêutico, o paracetamol destaca-se como o fármaco mais dispensado, representando aproximadamente 76,96% do total de embalagens de analgésicos e antipiréticos comercializadas em Portugal entre 2000 a 2012. Sendo seguido pelo metamizol magnésico, a clonixina e o acetilsalicilato de lisina que apresentam uma percentagem de 7,90%, 6,52% e 5,16%, respetivamente. A flupirtina corresponde a 2,60% e, por último, o ácido acetilsalicílico corresponde apenas a 0,86% do total de unidades comercializadas.

O paracetamol é o analgésico e antipirético mais vendido com uma diferença notória em relação aos restantes fármacos do grupo, sendo de salientar que o número de embalagens de paracetamol dispensadas anualmente corresponde em média a 3.400.000, o que representa o triplo de embalagens dispensadas comparativamente aos restantes fármacos do grupo, entre 2000 a 2012. Apesar de ser o fármaco mais comercializado, observou-se que no período em análise o número de embalagens dispensadas sofreu uma ligeira redução. Em 2000, o número de embalagens de paracetamol dispensadas foi de 3.062.667 e, em 2012, de 2.900.569, o que representa uma redução percentual de 5,40%, tendo um decréscimo médio anual de 0,18%. Contudo, em 2005 verificou-se que o paracetamol apresentou o maior número de embalagens dispensadas nos anos considerados, com um pico de 3.863.422 unidades vendidas, mais 800.755 que o observado em 2000, o que corresponde a um aumento percentual de 26,15%.

O gráfico 2 apresenta a evolução anual do consumo dos fármacos analgésicos e antipiréticos, com exceção do paracetamol, em Portugal entre 2000 a 2012, de forma a permitir visualizar com mais pormenor as variações de consumo desses fármacos.

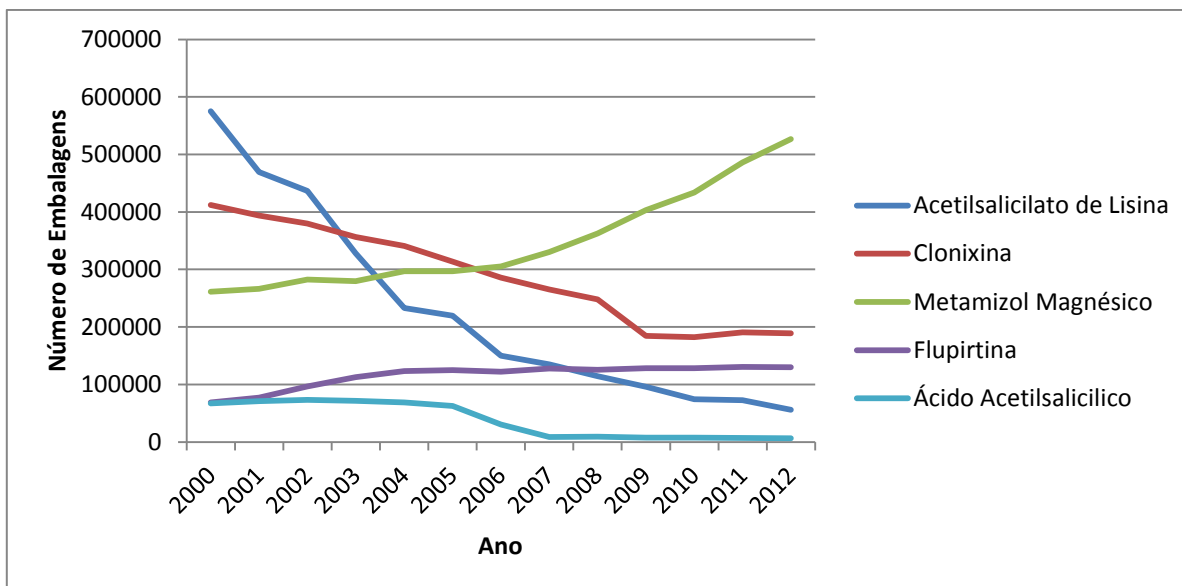


Gráfico 2. Evolução anual do consumo de analgésicos e antipiréticos, com exceção do paracetamol, em Portugal Continental entre 2000 e 2012.

Podemos constatar no gráfico anterior que, além do paracetamol, também se verificou uma diminuição do consumo do acetilsalicilato de lisina, do ácido acetilsalicílico e da clonixina entre 2000 a 2012, sendo contudo reduções mais acentuadas. O acetilsalicilato de lisina apresenta uma redução percentual de 90,30% e um decréscimo médio anual de 17,14% nas embalagens dispensadas. O ácido acetilsalicílico apresenta uma redução percentual de 90,50% e um decréscimo médio anual de 12,82%, sendo de notar que entre 2005 e 2006 a redução foi mais significativa, sofrendo uma diminuição de 50% do número de embalagens dispensadas. A clonixina apresenta uma redução na ordem dos 51,20%, tendo um decréscimo médio anual de 6,00%.

Apenas para dois fármacos deste grupo terapêutico- a flupirtina e o metamizol magnésico - se registou um aumento do consumo no período em análise, sendo que a flupirtina apresentou um aumento percentual de 89,80%, com um crescimento médio anual de 5,78%. O metamizol magnésico foi o fármaco que apresentou um aumento mais significativo, correspondendo esse valor a 101,60% e um crescimento médio anual de 6,08%.

4.3.2. Evolução anual do consumo de medicamentos em associação com paracetamol

O paracetamol pode encontrar-se em medicamentos como princípio ativo único ou em combinação com outras substâncias ativas, tais como analgésicos, descongestionantes, antitússicos, expetorantes e anti-histamínicos. A tabela 2 mostra o consumo das combinações contendo paracetamol disponíveis no mercado português entre 2001 a 2012, pois só a partir de 2001 é que estas foram introduzidas no mercado.

Tabela 2 – Consumo de medicamentos em associação com paracetamol, em número de embalagens, em Portugal Continental entre 2001 e 2012

DCI / Ano	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Paracetamol + Ácido ascórbico				8	7	2	5	5	1		4	1
Paracetamol + Bromofeniramina + Cafeína + Ácido ascórbico				52	71	57	73	85	99	79	52	64
Paracetamol + Cafeína							1	1	4			
Paracetamol + Clorfeniramina							7	28	40	34	43	34
Paracetamol + Clorfenamina + Fenilefrina				3	7			4	1	6	6	10
Paracetamol + Clorfenamina + Hesperidina + Ácido ascórbico				12	9	20	16	1				
Paracetamol + Codeína	52.866	182.718	181.015	184.783	198.288	167.068	173.110	188.302	184.748	171.577	189.241	197.037
Paracetamol + Dextrometorfano + Fenilpropanolamina				17	10							
Paracetamol + Mepiramina + Cafeína						2	4	5	11	8	15	15
Paracetamol + Pseudoefedrina				4	5	3	12	5	2	3	2	7
Total	52.866	182.718	181.015	184.879	198.397	167.152	173.228	188.435	184.902	171.707	189.363	197.168

Dentre as associações com paracetamol disponíveis no mercado, a associação paracetamol com codeína destaca-se como a mais prescrita, representando aproximadamente 99,95% do total de embalagens comercializadas no período em análise. O número de embalagens dispensadas da combinação do paracetamol com codeína em 2001 foi de 52.866, e em 2012, atingiu o valor de 197.037, o que representa um aumento percentual de 272,71% em apenas 12 anos. O crescimento médio anual foi de 23,31%, sendo que este crescimento quase que quadruplicou entre 2001 e 2012.

Das restantes formulações existentes no mercado, que representam apenas 0,05% do total de unidades comercializadas, a combinação do paracetamol com a bromofeniramina, cafeína e ácido ascórbico foi a segunda mais dispensada correspondendo a uma percentagem de 0,03%. Estas combinações do paracetamol com outras substâncias ativas sofreram também variações nos seus consumos, durante o período em análise, contudo, não se observaram grandes oscilações. Foram introduzidas no mercado em 2004, com exceção da associação paracetamol com mepiramina e cafeína que foi introduzida em 2006 e da associação paracetamol com cafeína em 2007.

A formulação do paracetamol com a clorofenamina, hesperidina e ácido ascórbico foi modificada em 2007 para uma composição mais simples contendo apenas clorofeniramina, em virtude de se ter verificado que a redação do texto do folheto informativo poderia originar uma utilização inadequada do medicamento em crianças com idade inferior a 12 anos (INFARMED, 2015). Já a associação paracetamol com dextrometorfano e fenilpropanolamina só teve expressão em 2004 e 2005, pois a substância ativa fenilpropanolamina foi suspensa em 2005, na sequência de relatos de reações adversas graves, sendo alterada para uma composição contendo mepiramina e cafeína (INFARMED, 2015).

4.3.3. Evolução anual do consumo de analgésicos e antipiréticos por região de saúde

O gráfico 3 apresenta a evolução anual do consumo dos analgésicos e antipiréticos por região de saúde de Portugal Continental entre 2000 a 2012. O Anexo 4 apresenta uma tabela com os valores absolutos para os consumos em embalagens dos analgésicos em estudo, por região de saúde, no período em análise.

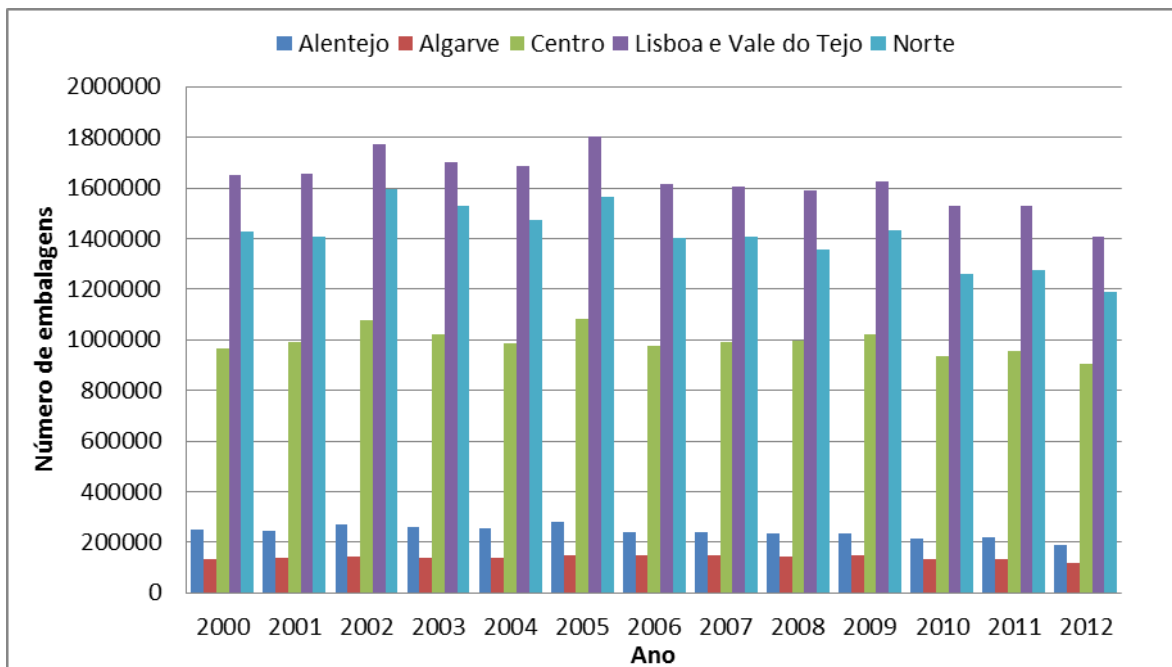


Gráfico 3. Evolução anual do consumo de analgésicos e antipiréticos por região de saúde de Portugal Continental, entre 2000 e 2012.

O consumo de analgésicos e antipiréticos manteve-se constante em todas as regiões de saúde, embora com tendência de decréscimo dos seus consumos. As regiões de Lisboa e Vale do Tejo e do Norte apresentaram os maiores consumos deste grupo farmacoterapêutico, representando respetivamente, 36,95% e 31,95% do total de embalagens de analgésicos e antipiréticos dispensadas em Portugal Continental, nos anos considerados. A região do Centro apresentou também um consumo evidente, representando 22,50% do total de embalagens de analgésicos e antipiréticos comercializadas. As regiões do Alentejo e Algarve apresentaram os valores muito inferiores comparativamente aos das restantes regiões, com apenas 5,30% e 3,20%, respetivamente.

Pode-se constatar que embora a região do Algarve apresente um menor consumo de analgésicos e antipiréticos, é a região do Alentejo que ostenta maior decréscimo percentual entre 2000 a 2012, atingindo o valor de 24,29%, comparativamente com a região do Algarve que teve 10,63%. A região de Lisboa e Vale do Tejo e do Norte apresentam um decréscimo semelhante com 14,85% e 16,58%, respetivamente. A região Centro foi a que apresentou um menor decréscimo em termos percentuais, atingindo o valor de 6,55% entre 2000 a 2012.

Relativamente às percentagens relativas de cada uma das substâncias ativas pertencentes a este grupo farmacoterapêutico, não se observaram grandes alterações entre as regiões de saúde, sendo que o paracetamol foi o fármaco mais dispensado em todas as regiões de saúde, representando 77,72% de todas as unidades comercializadas. O metamizol magnésico e a clonixina assumiram o segundo e terceiro lugar dos analgésicos e antipiréticos mais consumidos no Centro e Lisboa e Vale do Tejo. Já no Alentejo e Algarve foi o metamizol magnésico e o acetilsalicilato de lisina que alcançaram o segundo e terceiro lugar, enquanto no Norte a clonixina assumiu o segundo lugar.

5. Discussão

Conhecendo a importância dos medicamentos analgésicos e antipiréticos para a população portuguesa, achou-se pertinente efetuar um estudo com o intuito de conhecer os hábitos de consumo destes medicamentos e das suas associações com outras substâncias ativas, na população abrangida pelo SNS entre 2000 e 2012.

É sabido que outros medicamentos, nomeadamente os AINEs, apresentam também efeito analgésico e antipirético. Contudo, não se encontram mencionados neste estudo, na medida em que a classificação ATC da Organização Mundial de Saúde, estabelecida pelo Despacho nº 4742/2014, de 2 de abril, não inclui os AINEs no grupo farmacoterapêutico “Analgésicos e Antipiréticos”, com exceção do ácido acetilsalicílico.

De acordo com os resultados obtidos, o consumo de fármacos analgésicos e antipiréticos sofreu um decréscimo de 14,42% no período de 2000 a 2012. O paracetamol é o representante deste grupo com uma diferença considerável do número de embalagens dispensadas comparativamente aos restantes fármacos do grupo, representando aproximadamente 76,96% do total de unidades comercializadas nos anos considerados. Apesar de ser o fármaco mais dispensado, verificou-se que ocorreu uma ligeira redução do seu consumo no período em análise. Contudo, o paracetamol apresenta uma utilização quase exclusiva, sendo a redução observada pouco expressiva.

Uma análise aprofundada deste grupo farmacoterapêutico evidencia níveis de consumo variáveis entre as restantes substâncias ativas. De facto, para além do paracetamol, outros analgésicos e antipiréticos sofreram redução nos seus consumos, nomeadamente, o acetilsalicilato de lisina, o ácido acetilsalicílico e a clonixina, com um decréscimo percentual de 90,30%, 90,50% e 51,20%, respetivamente, sendo consideradas reduções mais significativas, enquanto a flupirtina e o metamizol magnésico apresentaram uma utilização crescente com aumento percentual de 89,80% e 101,60%, respetivamente, do número de unidades comercializadas.

Estes resultados podem ser explicados pelo facto do paracetamol ser atualmente o fármaco de primeira linha no tratamento farmacológico da dor ligeira a moderada e na pirexia, tanto em crianças como adultos, por ser considerado seguro e eficaz sem efeitos adversos severos, podendo assumir um papel importante como substituto do acetilsalicilato de lisina ou do ácido acetilsalicílico para utentes que não podem ou não toleram estas substâncias, devido a problemas de hipersensibilidade, asmáticos, gastrointestinais e hemorrágicos, o que pode também ter contribuído para a redução observada dos níveis de consumo destes fármacos.

Outro motivo de extrema importância que pode explicar os resultados obtidos prende-se com o facto dos medicamentos cujos níveis de consumo diminuíram, no período em análise, serem medicamentos não sujeitos a receita médica obrigatória (MNSRM), o que faz com que não haja registo da sua dispensa no estudo efetuado. Além disso, desde 2005, foi autorizada a dispensa de MNSRM fora das farmácias em locais devidamente autorizados pelo INFARMED, segundo a Lei n.º 38/2005, de 21 de Junho, o que incentiva ainda mais os utentes a recorrerem a estes espaços de saúde de fácil acesso para adquirir os seus MNSRM como o paracetamol (Ben-u-ron[®]), o ácido acetilsalicílico (Aspirina[®]) e o acetilsalicilato de lisina (Aspegic[®]), antes de se dirigirem ao médico. Todos estes fatores podem explicar o facto de estes MNSRM apresentarem registos de consumos tão baixos relativamente aos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), particularmente a flupirtina e o metamizol magnésico, que tiveram uma utilização crescente no período considerado para análise.

Neste estudo foi igualmente avaliado o consumo dos analgésicos e antipiréticos por região de saúde de Portugal Continental, tendo-se constatado que, em todas as regiões, o consumo destes fármacos sofreu um decréscimo dos seus valores mas sem se registarem variações significativas. As regiões que registaram maior consumo de analgésicos e antipiréticos são as de Lisboa e Vale do Tejo e do Norte, logo seguidas pela região do Centro. As regiões do Alentejo e Algarve apresentaram valores muito inferiores aos das restantes regiões, nos anos referidos. Estas diferenças inter-regiões observadas no número de embalagens dispensadas podem ser interpretadas com base no número de habitantes por região.

Porém, em todas as regiões de saúde, o analgésico e antipirético mais dispensado foi o paracetamol, seguido do metamizol magnésico.

A análise realizada neste estudo permitiu também constatar que 2005 foi o ano em que se registou o maior do número de embalagens dispensadas de analgésicos e antipiréticos, sendo que o paracetamol apresentou também o seu maior consumo nesse ano. Este pico de crescimento em 2005 pode estar associado à abertura de novos espaços autorizados para a dispensa de MNRM, como já foi referido, e porventura a um acontecimento que reapareceu em 2003, mas com maior impacto em Portugal em 2005, que foi a infeção provocada pelo vírus *influenza A* (H5N1), vulgarmente conhecida como “gripe das aves”, que apesar de não ter havido registos de casos em Portugal, pode ter contribuído para o maior consumo de analgésicos e antipiréticos, particularmente de paracetamol, na medida em que os sintomas associados a esta gripe eram semelhantes aos de uma gripe comum apesar de poder evoluir para um quadro clínico mais grave.

Com este estudo, foi possível avaliar também os consumos relativos das associações com paracetamol, podendo ser utilizadas em diversas situações, principalmente para potenciar o efeito analgésico (ex: codeína) ou para melhorar a composição dos medicamentos, com a associação de substâncias anti-histamínicas (ex: bromofeniramina, clorofeniramina, mepiramina), antitússicos (ex: dextrometorfano), estimulantes (ex: cafeína) descongestionantes (ex: fenilefrina, pseudoefedrina) e vitaminas (ex: ácido ascórbico), com elevado destaque para os medicamentos antigripais. Nesta análise, os medicamentos em associação com paracetamol não tiveram grande expressão, sendo que a combinação do paracetamol e codeína (Dol-u-ron[®]) foi a mais dispensada, representando 99,95% do total de unidades comercializadas entre 2000 e 2012, com um crescimento percentual de 272,71%, uma diferença esmagadora em relação às restantes associações. A segunda combinação mais dispensada foi do paracetamol com a bromofeniramina, cafeína e ácido ascórbico (Ilvíco N[®]) correspondendo apenas a 0,03% do total das embalagens dispensadas, seguida da associação paracetamol com clorofeniramina (Cegripe[®]).

Como já foi referido, estas diferenças podem ser explicadas pelo facto de não haver registos dos consumos destas associações no âmbito do SNS por se tratar de MNSRM e, por isso, os médicos não terem por hábito receitá-las, sobretudo no caso de combinação de substâncias ativas, cuja utilização pode não ser a recomendada por se tratar de doses fixas. No entanto, os consumos relativos à associação paracetamol com a codeína aumentaram consideravelmente, sendo este aumento justificado por se tratar de um MSRM e que por isso só é dispensado mediante a apresentação da mesma.

No estudo realizado pelo INFARMED com o objectivo de monitorizar o consumo de MNSRM fora das farmácias, verificou-se que foram dispensadas 697.145 embalagens no período de janeiro a abril de 2007, tendo o grupo terapêutico dos analgésicos e antipiréticos registado o maior número de embalagens dispensadas (181.200 unidades), representando 26,0% do total dos MNSRM. Este estudo revelou ainda que o paracetamol foi a substância ativa mais vendida (74.914 unidades), correspondendo a 10,7% do total (INFARMED, 2015).

Os resultados do inquérito nacional de saúde realizado pelo Instituto Nacional de Saúde com dados recolhidos em 2005-2006 apontavam a dor como a principal razão para a automedicação, representando 36,3% da população. A constipação, gripe ou inflamação da garganta foi o segundo motivo, mencionado por 32,5% dos utentes no território nacional no mesmo período, para o consumo dos analgésicos e antipiréticos sem indicação médica (INSA, 2015).

Assim, mediante os resultados apresentados, é possível concluir que o paracetamol, quer dispensado mediante receita médica ou em regime de automedicação, é o fármaco analgésico e antipirético mais consumido em Portugal.

6. Conclusão

A análise dos dados relativos ao consumo anual de fármacos analgésicos e antipiréticos apresentados neste trabalho revelou que o paracetamol é o fármaco mais amplamente consumido em Portugal no âmbito SNS, com 76,96% do total de unidades comercializadas. Este resultado era expectável dado que o paracetamol é amplamente utilizado como fármaco de primeira linha na abordagem da maioria das situações de febre e dores moderadas, devido à sua eficácia e segurança, nas doses terapêuticas recomendadas. Porém, a sua popularidade, o fácil acesso e o desconhecimento por parte da população dos seus efeitos nocivos, torna-o susceptível a um consumo inadequado, com risco para a sobredosagem, que pode causar toxicidade (principalmente hepática mas também renal) grave e potencialmente fatal.

De facto, a intoxicação por paracetamol é uma das causas mais comuns de intoxicação por medicamentos em todo o mundo. A intoxicação por este fármaco pode ser devida à ingestão de uma única dose excessiva de paracetamol, accidental ou intencional, ou resultar de ingestão repetida de doses supraterapêuticas. A hepatotoxicidade pode também ocorrer em indivíduos que ingerem doses terapêuticas sob certas condições, tais como fatores inerentes ao indivíduo (idade, genética, comorbilidades, medicação) ou ao estilo de vida (alimentação, álcool, tabaco). Assim, aquando do aconselhamento médico ou farmacêutico de paracetamol, torna-se prudente interrogar os utentes sobre a medicação crónica, consumo de bebidas alcoólicas e existência de doenças hepáticas ou renais, de forma a recomendar a dose e os intervalos de administração mais adequados.

O aspeto mais importante na intoxicação por paracetamol é o seu reconhecimento precoce, que vai ser decisivo na prevenção da morbilidade e mortalidade em doentes intoxicados. Os sinais e sintomas são normalmente inespecíficos numa fase inicial, por isso, torna-se de extrema importância a determinação da concentração plasmática do paracetamol 4 horas após a sua ingestão, sendo a utilização do nomograma de Rumack-Matthew essencial na avaliação do risco de lesão hepática e a necessidade de iniciar terapêutica com o antídoto. Se a NAC for administrada atempadamente, a taxa de mortalidade é inferior a 1%.

Atendendo ao facto do paracetamol se encontrar disponível em dezenas de medicamentos não sujeitos a receita médica (como princípio ativo único ou em combinação) torna-se importante alertar os utentes sobre os riscos gerados pelo uso excessivo ou indevido deste fármaco, pelo que o seu consumo deve ser sempre orientado por um profissional de saúde, de forma a contribuir com uma automedicação segura e responsável.

7. Referências bibliográficas

Anderson, B. J. (2008). Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Pediatric Anesthesia*, 18(10), pp. 915-921.

Assembleia da República. Lei nº 38/2005 - Autoriza o Governo a legislar sobre distribuição fora das farmácias de medicamentos que não necessitem de receita médica. *Diário da República*, 1ª Série, nº 117, de 21 de Junho.

Associação Portuguesa para o Estudo da Dor APED. [Em linha]. Disponível em <http://www.aped-dor.org/images/biblioteca_dor/documentos/Fisiopatologia_da_Dor.pdf> [Consultado em 01/08/2015].

Associação Portuguesa para o Estudo da Dor APED. [Em linha]. Disponível em <http://www.aped-dor.org/images/biblioteca_dor/documentos/Dor_em_Reumatologia.pdf> [Consultado em 01/08/2015].

Associação Portuguesa para o Estudo da Dor APED. [Em linha]. Disponível em <http://www.aped-dor.org/images/biblioteca_dor/documentos/Dor_Neuropatica.pdf> [Consultado em 01/08/2015].

Ayad, AE et al. (2011). Expert panel consensus recommendations for the pharmacological treatment of acute pain in the middle east region. *Journal of Internacional Medical Reserch*, 39(5), pp. 1123-1141.

Bateman, N. et al. (2014) Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: a randomised controlled trial. *The Lancet*, 383(9918), pp. 697-704.

Bertolini, A. et al. (2006). Paracetamol: New vistas of an old drug. *CNS Drug Reviews*, 12(3-4), pp. 250-275.

Brune, K. H. et al. (2009). Aspirin and Acetaminophen: Should they be available over the counter? *Current Rheumatology Reports*, V.11, pp. 36-40.

Carvalho, M. (2015). Paracetamol e outros analgésicos não opioides. In: Toxicologia Forense, pp. 169-186. ISBN: 978-989-693-045-5. Lisboa: PACTOR.

Centro de Informação Antivenenos (CIAV), Dados estatísticos 2007 – INFARMED.

Costanzo, L. (2011). Fisiologia. Rio de Janeiro, Elsevier, pp. 31-32.

Dargan, P. I., Jones, A. (2003). Management of paracetamol poisoning. Trends in Pharmacological Sciences, 24(4), pp. 154-156.

Dargère S. et al. (2000). Lack of toxicocity of acetaminophen in patients with chronic hepatitis C: randomized controlled trial. Gastroenterology, 118(4), pp. 222.

Direção Geral de Saúde (2008) Circular Normativa n.º 11/DSCS/DPCD: Programa Nacional de Controlo da Dor. Lisboa. Ministério da Saúde.

Direção Geral de Saúde (2003) Circular Normativa n.º 09/DGCG: A Dor como 5º sinal vital. Registo sistemático da intensidade da dor. Lisboa. Ministério da Saúde.

Farrell, S. et al. (2015). Acetaminophen Toxicity Treatment e Management. [Em linha]. Disponível em <<http://emedicine.medscape.com/article/820200-overview>> [Consultado em 01/09/2015] Ferner, R. E. et al. (2011). Management of paracetamol poisoning. The BMJ, 342:d2218

Godfrey, L. et al. (2007). Paracetamol inhibits nitric oxide synthesis in murine spinal cord slices. European Journal Pharmacology, 562(1-2), pp. 68-71.

Goodman & Gilman (2001) As bases farmacológicas da terapêutica. Rio de Janeiro, McGraw-Hill, Cap.27

Graham, G. G., et al. (2013). The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. Inflammopharmacology, 21(3), pp. 201-32.

Heard, K. J. (2008). Acetylcysteine for Acetaminophen Poisoning. The New England Journal of Medicine, 359(3), pp. 285-292.

Hodgman, M. J., Garrard, A. R. (2012). A review of acetaminophen poisoning. *Critical Care Clinics*, 28(4), 499-516.

Hoffman, R. et al (2007). *Goldfrank's Manual of Toxicologic Emergencies*. New York, McGrawHill, pp. 291-317.

INFARMED (2015) Resumo das características do medicamento.[Em linha].Disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=50930&tipo_doc=rcm> [Consultado: 01/09/2015]

INFARMED (2015) Monitorização da venda de medicamentos não sujeitos a receita médica fora das farmácias. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/VENDAS_MNSRM/2007/MNSRM_200704.pdf> [Consultado: 01/10/2015]

INFARMED (2015) Recolha voluntária dos lotes Cêgripe. [Em linha]. Disponível em<http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_ALERTAS/DETALHE_ALERTA?itemid=470563> [Consultado: 01/10/2015]

INFARMED (2015) Suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado de medicamentos contendo fenilpropanolamina. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_ALERTAS/DETALHE_ALERTA?itemid=44874> [Consultado: 01/10/2015]

International Association for the Study of Pain (2014) IASP Taxonomy. [Em linha]. Disponível em <<http://www.iasp-pain.org/Taxonomy>> [Consultado: 01/08/2015].

Instituto Nacional de Saúde (2015) Inquérito Nacional de Saúde 2005/2006. [Em linha]. <http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Publicacoes/Outros/Documents/Epidemiologia/INS_05_06.pdf> [Consultado: 01/10/2015]

Jaeschke, H. M. et al. (2012). Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: Lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity. *Drug Metabolism Reviews*, 44(1), pp. 88-106.

- Jaeschke, H., Bajt, M. (2005). Intracellular signaling mechanisms of acetaminophen - induced liver cell death. *Toxicological Sciences*, 89(1), pp. 31-41.
- James, L. P. et al. (2003). Acetaminophen – Induced hepatotoxicity. *Drug Metabolism Disposition*, 31(12), pp. 1499-1505.
- Junior, E. (2011). Situações que favorecem ou reduzem a hepatotoxicidade pelo acetaminophen (uso do álcool, faixa etária e uso de outras medicações). *Gastroenterologia Endoscopia Digestiva*, 30(1), pp. 30-31.
- Knight, T. et al. (2003). Role of Lipid Peroxidation as a mechanism of liver injury after acetaminophen overdose in mice. *Toxicological Sciences*, 76(1), pp. 229-236.
- Kulo, A. et al. (2014). Weight, pregnancy and oral contraceptives affect intravenous paracetamol clearance in young women. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 18(5), pp. 599-604.
- Larson, A.M. (2007). Acetaminophen hepatotoxicity. *Clinics in Liver Disease*, 11(3), pp.525-548
- Larson, A. M. et al (2005). Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*, 42(6), pp.1364-1372.
- Mattia, A., Coluzzi, F. (2009). What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen). *Minerva Anestesiologica*, 75(11), pp. 644-653.
- Mazer, M. et al. (2008). Acetaminophen-Induced Nephrotoxicity: Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Journal of medical toxicology*, 4(1), pp. 1-6.
- Ministério da Saúde. Despacho nº 4742/2014 - Classificação farmacotêrapiica de Medicamentos. *Diário da República*, 2ª Série, nº 65, de 2 de Abril.
- Osswald, W. et al. (2013). *Prontuário Terapêutico 11 – INFARMED*, Ministério da Saúde.

- Pickering, G. et al. (2006). Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 79(4), pp. 371-378.
- Prescott, L.F. (2000). Paracetamol, alcohol and the liver. *Clinical Pharmacology Therapeutics*, 49(4), pp. 291-301.
- Prescott, L. (2005). Oral or intravenous N-acetylcysteine for acetaminophen poisoning? *Annals of Emergency Medicine*, 45(4), pp. 409-413.
- Rumack, B. H. (2004). Acetaminophen misconceptions. *Hepatology*, 40(1), pp. 10-15.
- Saito, C., Zwingmann, C., Jaeschke, H. (2010). Novel mechanisms of protection against acetaminophen hepatotoxicity in mice by glutathione and N-actylcysteine. *Hepatology*, 51(1), pp. 246-254.
- Schug, S., Garrett, W., Gillespie, G. (2003). Opioid and non-opioid analgesics. *Best Practice & Reserch Clinical Anaesthesiology*, 17(1), pp. 91-110.
- Sebben, V. et al. (2010). Validação de metodologia e estudo de estabilidade para quantificação sérica de paracetamol. *Revista Brasileira Farmácia*, 46(2), pp. 143-148.
- Sharon L. et al (2013). *Tratado de Enfermagem Medico-Cirúrgica: Avaliação e assistência dos problemas clínicos*, Elsevier Brasil,, Cap.10.
- Smith, H. S. (2009). Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Physician*, 12(1), pp. 269-280
- Sivilotti, M. et al (2005). A risk quantification instrument for acute acetaminophen overdose patients treated with N-acetylcysteine. *Annals of Emergency Medicine*, 46(3), pp. 263-271.
- Suzuki A. et al. (2009). Co-medications modulating liver injury and repair influence clinical outcome of acetaminophen-associated liver injury. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 7(8), pp. 882-888.

Swierkosz T. A. et al. (2002). Actions of paracetamol on cyclooxygenases in tissue and cell homogenates of mouse and rabbit. *Medical Science Monitor*, 8(12), pp. 496-503.

Toussaint, K. et al. (2010). What do we (not) know about how paracetamol (acetaminophen) works?. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 35(6), pp. 617-638.

Vale, A. (2003). Paracetamol (acetaminophen). *Medicine*, 31(10), pp. 67-68.

Ward & Williams (1999). Paracetamol revisited: a review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Acute Pain*, 2(3), pp. 139-149.

Yarema M. C. et al. (2009). Comparison of the 20-hour intravenous and 72-hour oral acetylcysteine protocols for the treatment of acute acetaminophen poisoning. *Annals of Emergency Medicine*, 54(4), pp. 606-614.

8. Anexos

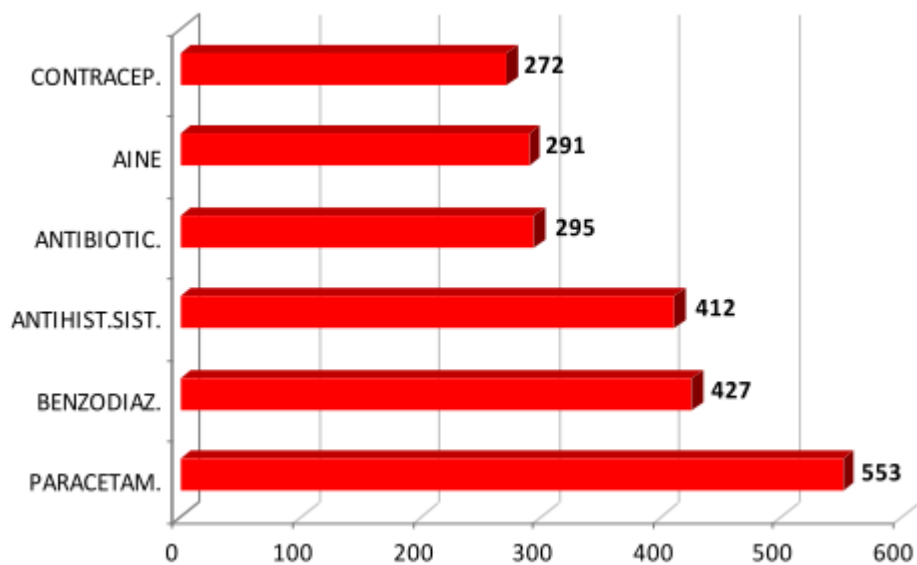
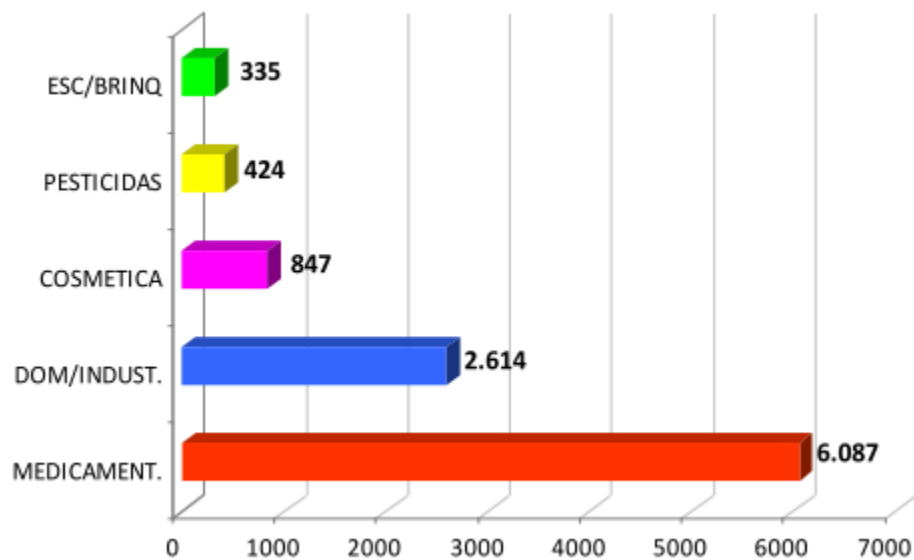
Anexo 1 – Registo de contactos telefónicos no CIAV referentes a intoxicações em crianças, no ano de 2007.

Anexo 2 – Nome comerciais de fármacos analgésicos e antipiréticos comercializados em Portugal Continental disponíveis no Prontuário Terapêutico do INFARMED.

Anexo 3 – Evolução anual do consumo, em número de embalagens, de analgésicos e antipiréticos, em Portugal Continental entre 2000 a 2012.

Anexo 4 – Evolução anual do consumo, em número de embalagens, de analgésicos e antipiréticos, por região de saúde de Portugal Continental entre 2000 a 2012.

Anexo 1 – Registo de contactos telefónicos no CIAV referentes a intoxicações em crianças, no ano de 2007.



Anexo 2 – Nome comerciais de fármacos analgésicos e antipiréticos comercializados em Portugal Continental disponíveis no Prontuário Terapêutico do INFARMED.

DCI	Nome Comercial	Forma Farmacêutica	Dose
Acetilsalicilato de lisina	Aspegic®	Pó para solução oral	250 mg; 500 mg; 1000 mg
Ácido Acetilsalicílico	Aspirina®	Comprimidos	500 mg
	Migraspirina®	Comprimidos efervescentes	500 mg
	Toldex retard®	Comprimidos de libertação prolongada	650 mg
Clonixina	Algimate®	Comprimidos	125 mg
	Clonix®	Cápsulas	300 mg
Flupirtina	Metanor®	Cápsulas	100 mg
Metamizol magnésico	Nolotil	Cápsulas	575 mg
Paracetamol	Ben-u-ron®	Comprimidos Supositorios Xarope	125 mg; 250 mg; 500 mg; 1000 mg
	Panasorbe®		
Paracetamol + Ácido ascórbico	Paramolan C®	Pó para solução oral	500 mg + 250 mg
Paracetamol + Bromfeniramina + Cafeína + Ácido ascórbico	Ilvico N®	Comprimidos	250 mg + 3 mg + 10 mg + 36 mg
Paracetamol + Cafeína	Algik®	Pó para solução oral	500 mg + 50 mg
Paracetamol + Clorfeniramina	Cêgripe®	Comprimidos	500 mg + 1 mg
Paracetamol + Clorfenamina + Fenilefrina	Griponal®	Comprimidos efervescentes	500 mg + 4 mg + 10 mg
Paracetamol + Codeína	Dol-u-ron forte®	Cápsulas	500 mg + 30 mg
Paracetamol + Mepiramina + Cafeína	Antigrippine®	Comprimidos	250 mg + 20 mg + 30 mg
Paracetamol + Pseudoefedrina	Sinutab II®	Comprimidos	500 mg + 30 mg

Anexo 3 – Evolução anual do consumo, em número de embalagens, de analgésicos e antipiréticos, em Portugal Continental entre 2000 a 2012.

DCI / Ano	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Acetilsalicilato de lisina	575 326	469 324	436 514	328 024	233 156	219 652	150 221
Ácido acetilsalicílico	67 301	71 202	73 320	71 538	68 600	62 422	30 474
Clonixina	412 292	393 843	379 933	356 409	340 861	313 453	285 733
Flupirtina	68 552	77 208	96 878	112 752	123 466	124 755	122 240
Metamizol magnésico	261 389	266 539	282 252	279 492	297 123	298 146	305 202
Paracetamol	3 065 667	3 163 167	3 590 686	3 505 698	3 473 758	3 863 422	3 485 502
Total	4 450 527	4 441 283	4 859 583	4 653 913	4 536 964	4 881 850	4 379 372

DCI / Ano	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Acetilsalicilato de lisina	135 217	114 382	96 267	74 394	72 742	55 792
Ácido acetilsalicílico	8 611	9 167	7 586	7 829	7 213	6 388
Clonixina	265 367	247 717	184 616	182 206	190 595	189 008
Flupirtina	127 812	125 796	128 500	128 287	130 550	130 135
Metamizol magnésico	330 473	362 429	403 031	433 691	485 864	526 871
Paracetamol	3 520 490	3 465 215	3 642 302	3 245 219	3 227 251	2 900 569
Total	4 387 970	4 324 706	4 462 302	4 071 626	4 114 215	3 808 763

Anexo 4 – Evolução anual do consumo, em número de embalagens, de analgésicos e antipiréticos, por região de saúde de Portugal Continental entre 2000 a 2012.

Regiões	DCI / ANO	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Alentejo	Acetilsalicilato de lisina	38 524	30 636	29 121	22 128	15 202	14 532	9 202
	Ácido acetilsalicílico	1 634	1 891	2 177	2 071	1 793	1 618	892
	Clonixina	19 728	18 599	16 927	16 101	16 418	14 615	12 512
	Flupirtina	2 717	2 834	7 094	8 377	8 350	8 578	8 519
	Metamizol magnésico	28 445	29 798	30 602	29 676	31 338	31 420	31 667
	Paracetamol	161 357	163 167	184 887	182 069	183 162	209 021	177 776
	Total	252 405	246 925	270 808	260 422	256 263	279 784	240 568
Algarve	Acetilsalicilato de lisina	22 235	20 130	19 027	14 457	10 096	9 846	7 314
	Ácido acetilsalicílico	341	623	667	735	714	721	411
	Clonixina	10 188	10 059	9 367	9 604	9 039	8 128	7 158
	Flupirtina	5 920	5 961	6 170	6 189	5 771	5 968	6 212
	Metamizol magnésico	16 068	16 034	16 460	15 568	15 620	14 947	16 099
	Paracetamol	77 866	83 511	90 954	93 942	94 826	109 850	108 655
	Total	132 618	136 318	142 645	140 495	136 066	149 460	145 849
Centro	Acetilsalicilato de lisina	142 246	122 674	115 266	83 091	56 894	53 799	35 664
	Ácido acetilsalicílico	24 406	15 962	16 117	15 813	15 317	13 889	6 639
	Clonixina	98 441	101 782	97 456	87 441	80 439	73 572	66 551
	Flupirtina	16 922	22 921	25 900	28 642	33 321	35 737	36 016
	Metamizol magnésico	25 606	44 185	47 551	50 232	52 874	56 560	61 279
	Paracetamol	659 545	686 097	772 686	755 419	746 901	847 430	769 913
	Total	967 166	993 621	1 074 976	1 020 638	985 746	1 080 997	976 062
Lisboa e Vale do	Acetilsalicilato de lisina	215 966	177 055	161 276	125 680	93 074	88 724	60 783
	Ácido acetilsalicílico	8 445	9 371	9 762	9 047	8 236	7 420	4 378
	Clonixina	167 019	162 748	160 702	157 743	153 953	144 359	133 141
	Flupirtina	26 262	32 534	41 443	48 656	53 532	51 827	49 888
	Metamizol magnésico	130 805	131 912	140 280	137 404	146 852	146 865	148 391
	Paracetamol	1 101 613	1 141 839	1 261 439	1 225 611	1 229 786	1 365 791	1 217 865
	Total	1 650 110	1 655 459	1 774 902	1 704 141	1 685 433	1 804 986	1 614 446
Norte	Acetilsalicilato de lisina	150 575	118 829	111 824	82 668	57 890	52 751	37 258
	Ácido acetilsalicílico	41 931	43 355	44 597	43 872	42 540	38 774	18 154
	Clonixina	108 890	100 655	95 481	85 520	81 012	72 779	66 371
	Flupirtina	12 764	12 958	16 271	20 888	22 492	22 645	21 605
	Metamizol magnésico	44 704	44 610	47 359	46 612	50 439	48 354	47 766
	Metamizol sódico	5 065	2 321	102	3	1	0	0
	Paracetamol	1 067 985	1 088 553	1 280 720	1 248 657	1 219 083	1 331 330	1 211 293
	Total	1 426 849	1 408 960	1 596 252	1 528 217	1 473 456	1 566 633	1 402 447

Paracetamol: aspetos farmacológicos e toxicológicos e evolução do consumo em Portugal Continental

Regiões	DCI / ANO	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Alentejo	Acetilsalicilato de lisina	8 307	7 090	5 223	3 767	3 544	2 938
	Ácido acetilsalicílico	202	221	144	136	101	85
	Clonixina	11 949	11 407	9 774	9 363	9 606	8 977
	Flupirtina	10 576	10 335	10 548	10 395	11 300	10 824
	Metamizol magnésico	34 241	37 471	39 319	39 929	45 391	45 885
	Paracetamol	172 821	170 398	169 433	152 941	147 757	122 393
	Total	238 096	236 922	234 441	216 531	217 699	191 102
Algarve	Acetilsalicilato de lisina	7 055	6 052	4 962	3 358	3 397	2 441
	Ácido acetilsalicílico	121	101	91	77	52	51
	Clonixina	6 621	5 430	2 784	2 261	2 704	2 513
	Flupirtina	6 006	6 196	5 804	5 298	4 967	5 026
	Metamizol magnésico	17 134	19 576	20 111	22 009	24 368	25 166
	Paracetamol	109 912	108 065	114 870	98 121	98 046	83 329
	Total	146 849	145 20	148 622	131 124	133 534	118 526
Centro	Acetilsalicilato de lisina	32 148	27 332	21 947	16 932	16 817	12 524
	Ácido acetilsalicílico	1 539	1 796	1 492	1 688	1 643	1 427
	Clonixina	61 305	57 005	44 252	42 506	44 150	42 753
	Flupirtina	37 987	34 251	37 325	39 370	39 143	38 783
	Metamizol magnésico	69 898	79 302	87 698	95 745	111 583	127 086
	Paracetamol	789 041	794 976	826 476	740 828	742 142	681 251
	Total	991 918	994 662	1 019 190	937 069	955 478	903 824
Lisboa e Vale do	Acetilsalicilato de lisina	53 079	45 617	37 755	29 662	27 442	19 819
	Ácido acetilsalicílico	1 473	1 237	1 276	1 115	1 060	806
	Clonixina	126 142	119 398	92 110	92 692	95 318	93 391
	Flupirtina	52 328	51 981	52 515	51 623	52 440	53 591
	Metamizol magnésico	162 869	181 363	209 069	229 307	257 085	277 118
	Paracetamol	1 207 355	1 193 062	1 234 966	1 124 858	1 096 776	960 316
	Total	1 603 246	1 592 658	1 627 691	1 529 257	1 530 121	1 405 041
Norte	Acetilsalicilato de lisina	34 628	28 291	26 380	20 675	21 542	18 070
	Ácido acetilsalicílico	5 276	5 812	4 583	4 813	4 357	4 019
	Clonixina	59 350	54 477	35 696	35 384	38 817	41 374
	Flupirtina	20 915	23 033	22 308	21 601	22 700	21 911
	Metamizol magnésico	46 331	44 717	46 834	46 701	47 437	51 616
	Metamizol sódico	0	0	0	0	0	0
	Paracetamol	1 241 361	1 198 714	1 296 557	1 128 471	1 142 530	1 053 280
	Total	1 407 861	1 355 044	1 432 358	1 257 645	1 277 383	1 190 270